

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería de Tecnologías Industriales

Programación de un modelo de remodelación ósea
que incorpore la regulación de la homeostasis a nivel
intestinal y renal

Autor: Guillermo Labador Notario

Tutor: Francisco Javier Martínez Reina

Dpto. Ingeniería Mecánica y Fabricación
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla

Sevilla, 2019



Trabajo Fin de Grado
Grado en Ingeniería de Tecnologías Industriales

Programación de un modelo de remodelación ósea que incorpore la regulación de la homeostasis a nivel intestinal y renal

Autor:

Guillermo Labrador Notario

Tutor:

Francisco Javier Martínez Reina

Profesor titular de Universidad

Dpto. de Ingeniería Mecánica y Fabricación

Escuela Técnica Superior de Ingeniería

Universidad de Sevilla

Sevilla, 2019

Trabajo Fin de Grado: Programación de un modelo de remodelación ósea que incorpore la regulación de la homeostasis a nivel intestinal y renal

Autor: Guillermo Labrador Notario

Tutor: Francisco Javier Martínez Reina

El tribunal nombrado para juzgar el Proyecto arriba indicado, compuesto por los siguientes miembros:

Presidente:

Vocales:

Secretario:

Acuerdan otorgarle la calificación de:

Sevilla, 2019

El Secretario del Tribunal

A mi familia

A mis maestros

Índice

Índice	ix
Índice de Tablas	xi
Notación	xiii
1 Introducción	1
1.1 <i>Objetivos</i>	2
1.1 <i>Estructura del documento</i>	2
2 Remodelación ósea y homeostasis de calcio	5
2.1 <i>Remodelación ósea</i>	5
2.1.1 Composición ósea	5
2.1.2 Etapas de la remodelación ósea	6
2.1.3 Mecanismos bioquímicos de las BMUs	7
2.1.3.1 PTH	8
2.1.3.2 Sistema de señalización RANK/RANKL/OPG	8
2.1.3.3 TGF- β	8
2.2 <i>Modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea</i>	9
2.2.1 Funciones hiperbólicas y sigmoidales	9
2.2.2 Notación de subíndices	10
2.2.3 Modelo de M.C. Peterson y M.M. Riggs	11
3 Materiales y métodos	21
3.1 <i>Resolución del sistema de ecuaciones diferenciales</i>	21
3.1.1 Estabilidad del sistema de ecuaciones	21
3.1.2 Ode23s	22
3.1.3 Método de Euler	22
3.1.4 Método trapezoidal	23
3.2 <i>Modelo de intercambio del calcio sistémico</i>	25
3.2.1 Intercambio de calcio vascular y óseo	25
3.2.2 Compartimento óseo	27
3.2.2.1 Calcio inmediatamente intercambiable	28
3.2.2.2 Calcio no inmediatamente intercambiable	29
3.2.2.3 Fase de mineralización primaria	31
3.2.2.4 Condiciones iniciales	34
4 Comparación métodos de integración	39
4.1 <i>Simulación en un caso de equilibrio homeostático</i>	39
4.2 <i>Aumento de la ingesta de calcio</i>	44
4.3 <i>Reducción en la ingesta de calcio</i>	49
4.4 <i>Osteoporosis</i>	53
4.5 <i>Osteoporosis con aumento en la ingesta de calcio</i>	57
4.6 <i>Tratamiento con teriparatida</i>	61

4.7	<i>Tiempos de ejecución</i>	66
5	Comparación de los modelos	68
5.1	<i>Equilibrio</i>	68
5.2	<i>Aumento en la ingesta de calcio</i>	73
5.3	<i>Disminución en la ingesta de calcio</i>	77
5.4	<i>Osteoporosis</i>	81
5.5	<i>Osteoporosis y aumento de calcio ingerido</i>	86
6	Conclusiones y trabajos futuros	91
6.1	<i>Trabajos futuros</i>	91
	Referencias	93
	Anexo A: Métodos integración	95
A.1	<i>Programa principal</i>	95
A.2	<i>Condiciones iniciales</i>	101
A.3	<i>Parámetros independientes</i>	101
A.4	<i>Parámetros dependientes</i>	104
A.5	<i>Función DinámicaModelo1</i>	104
A.6	<i>Función hiperbólica H</i>	109
A.7	<i>Función hiperbólica H+</i>	109
A.8	<i>Función hiperbólica H'</i>	110
A.9	<i>Función αx</i>	110
A.10	<i>Función δx</i>	110
A.11	<i>Función $\delta x-$</i>	110
A.12	<i>Función $\delta x +$</i>	111
A.13	<i>CalculaTiempos</i>	111
A.14	<i>Función D1(t)</i>	111
A.15	<i>Función escalón</i>	111
A.16	<i>Función osteoporosis</i>	112
A.17	<i>Dibuja gráficas</i>	112
A.18.	<i>Guarda gráficas</i>	120
	Anexo B: Modelos de homeostasis	121
B.1	<i>Programa principal</i>	121
B.2	<i>Condiciones iniciales</i>	125
B.3	<i>Parámetros independientes 2</i>	126
B.4	<i>Parámetros dependientes 2</i>	128
B.5	<i>Función Dinámica 2</i>	129
B.6	<i>Función hiperbólica H</i>	134
B.7	<i>Función hiperbólica H+</i>	134
B.8	<i>Función hiperbólica H'</i>	134
B.9	<i>Función αx</i>	135
B.10	<i>Función δx</i>	135
B.11	<i>Función $\delta x-$</i>	135
B.12	<i>Función $\delta x +$</i>	135
B.13	<i>CalculaTiempos</i>	135
B.14	<i>Función D1(t)</i>	136
B.15	<i>Función escalón</i>	136
B.16	<i>Función osteoporosis</i>	136
B.17	<i>Dibuja gráficas</i>	136
B.18	<i>Guarda gráficas</i>	143

Índice de Tablas

Tabla 2-1. Condiciones iniciales [5]	15
Tabla 2-2. Estimación de parámetros no hiperbólicos. [4]	17
Tabla 2-3. Estimación de parámetros pertenecientes a funciones hiperbólicas. [4]	19
Tabla 3-1 Estimaciones de parámetros	37
Tabla 4-1. Tiempos de ejecución del programa	67
Tabla 5-1 Tipos de transmisión y frecuencia central	89

BMD	Densidad mineral ósea
BMU	Unidad básica multicelular
Ca	Calcio
Ca ²⁺	Ión calcio
Ca IC	Calcio inmediatamente intercambiable
Ca no-IC	Calcio no inmediatamente intercambiable
ECC	Fluido extracelular
OB	Osteoblasto
OBa	Osteoblasto activo
OBp	Osteoblasto precursor
OC	Osteoclasto
OCa	Osteoclasto activo
OPG	Osteoprotegerina
PT (glándula)	Glándula paratiroides
PTH	Hormona paratiroidea o parathormona
RANK	Receptor activador del factor nuclear kappa-beta
RANKL	Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-beta
Runx-2	Derivada parcial de γ respecto
TGF- β	Factor de crecimiento transformante beta
t_{lag}	Tiempo de retardo de la mineralización ósea
t_{prim}	Tiempo de duración de la fase primaria de mineralización ósea
v_m	Volumen específico de mineral

1 INTRODUCCIÓN

El calcio es un micronutriente esencial en el organismo humano. Se trata del mineral más presente en nuestro cuerpo, suponiendo alrededor del 2% del peso de cada individuo. Más concretamente, se encuentran unos 1200 gramos de calcio en el cuerpo distribuidos entre el sistema esquelético, los fluidos corporales y los tejidos blandos [1]. El principal compartimento almacenador del calcio es el sistema esquelético, en el que se encuentra alrededor del 99% de este mineral. Sin embargo, la importancia del calcio en el organismo no solo radica en su abundancia, sino en las funciones que este desempeña. Por un lado, es el encargado, junto al fósforo y otros minerales, de aportar rigidez, dureza y resistencia a compresión al hueso como parte de la fase mineral de este. Por otro, el calcio está presente en numerosas funciones celulares como la división o el metabolismo celulares.

El catión calcio (Ca^{2+}) es el responsable de las funciones reguladoras y celulares desempeñadas por el calcio. En su forma iónica, el calcio se encuentra tanto en el líquido extracelular como en el intracelular, siendo muy importante que sus concentraciones en ambos sea la adecuada para que las células puedan desempeñar sus funciones. Este ión participa en gran cantidad de procesos celulares, manteniendo estructuras celulares tales como orgánulos o membranas; procesos metabólicos, controlando la actividad de las enzimas, motores, participando en la contracción muscular; y procesos inmunológicos, mediante su intervención como segundo mensajero en los linfocitos T y B [2]. Además de las muchas funciones en las que interviene el calcio en el organismo, este mineral puede ser el causante de diversas enfermedades, o de procesos que deriven en estas, si su concentración no es óptima. Por ejemplo, un nivel elevado de Ca^{2+} citoplasmático durante un periodo prolongado produce daño celular, incluso apoptosis (muerte celular). El calcio también tiene un papel relevante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis múltiple, debido a su papel en la señalización intracelular en los linfocitos T y B [2].

Por otro lado, la más reconocida función del calcio, y a la que se dedica la mayor cantidad de este mineral, se lleva a cabo, no como ión, sino como parte de un compuesto, la hidroxapatita. Formando parte de la hidroxapatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$) el calcio se acumula en los huesos como parte del compartimento que en adelante llamaremos no inmediatamente intercambiable. Este mineral es el encargado de conferirle al hueso su rigidez, además de resistencia a la compresión y dureza. Por esto, el calcio también es imprescindible como parte del aparato locomotor, sin embargo su presencia en él está supeditada a la correcta distribución de Ca en el resto del cuerpo. Esto se debe a que, además de su función meramente estructural, el calcio presente en la hidroxapatita hace las veces de reservorio de calcio en caso de que se necesite en el organismo para alguna otra de sus funciones. Cuando esto sucede, el calcio presente en los huesos se disuelve mediante un proceso de reabsorción ósea pasando así al torrente sanguíneo, desde donde se distribuye a donde sea requerido.

Debido a todo lo anterior, la concentración de calcio en el plasma sanguíneo, así como la concentración intracelular, está sometida a una muy estrecha regulación, que asegura su mantenimiento en niveles que permitan el correcto desarrollo de las funciones celulares. Esta homeostasis del calcio en el organismo se logra gracias a la acción conjunta de diversos sistemas que controlan la absorción, secreción, acumulación y distribución del calcio en todo el organismo. Como ya se ha mencionado, el desequilibrio en la homeostasis de calcio puede derivar en severos problemas de salud y ser el causante de algunas enfermedades graves. Por ello, conocer los mecanismos que la mantienen permite desarrollar métodos de prevención y tratamientos adecuados para dichas enfermedades. En esta línea, la creación de un modelo matemático que simule de forma dinámica estos mecanismos y sus interacciones ayuda a avanzar de forma más rápida y económica en la investigación de fármacos, tratamientos y procedimientos que puedan aplicarse a prevenir y solventar algunos de los problemas anteriormente expuestos.

El modelo que, hasta la fecha, está más próximo a integrar la homeostasis del calcio con la biología ósea es el modelo desarrollado por M.C. Peterson y M.M. Riggs [4]. Este modelo, que se explicará en más detalle en el capítulo 2, combina el conocimiento alcanzado por diversos estudios para proponer una primera iteración de un modelo matemático único basado en la fisiología que combine la biología ósea con la homeostasis del calcio. El desarrollo de este modelo es muy interesante puesto que permite “la exploración de estados de enfermedad e intervenciones terapéuticas” [4] en palabras de los propios autores y describe de forma adecuada

una gran variedad de escenarios, tanto clínicos como terapéuticos. Así, pueden simularse diferentes situaciones y comprobar el efecto de diversos fármacos y tratamientos sin necesidad de realizar experimentos más lentos y costosos, consiguiendo mejores resultados cuanto más se vaya desarrollando el modelo. Sin embargo, este modelo es susceptible de refinamiento como indican los propios autores en el artículo [4].

El modelo de Peterson y Riggs está construido siguiendo la premisa del mantenimiento de la homeostasis del calcio en el organismo. Para ello, se construye un sistema de ecuaciones diferenciales con múltiples variables y parámetros. Estas variables, relacionadas entre sí y agrupadas en siete compartimentos poseen órdenes de magnitud muy variados y frecuencias naturales dispares, por lo que el sistema resultante es rígido. Como consecuencia, el sistema de ecuaciones diferenciales se vuelve inestable fácilmente, en especial cuando algunas variables toman valores cercanos al cero.

La rigidez del modelo de Peterson y Riggs, unido a su capacidad de desarrollo y refinamiento motivan y justifican la realización de este trabajo.

1.1 Objetivos

El objetivo global de este trabajo es continuar con el desarrollo de un modelo matemático que integre la homeostasis del calcio con la biología ósea. En concreto, se pretende seguir perfilando el modelo creado por M.C. Peterson y M.M. Riggs para conseguir la mayor proximidad posible con la realidad. Esto se traduce en los siguientes objetivos concretos:

- Codificar en el programa Matlab® el modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea (basado en el programa desarrollado por Jorge Mateos Arriola [5]) resolviendo el sistema de ecuaciones diferenciales de forma explícita e implícita, añadiendo también una cota inferior al valor de las variables para mejorar la estabilidad del sistema y aproximarlos a la realidad.
- Comparar los resultados obtenidos resolviendo el modelo mediante los distintos métodos de integración empleados (método de Euler, regla trapezoidal y uso de la función ode23s) en las siguientes condiciones:
 - Aumento en la ingesta de calcio.
 - Disminución en la ingesta de calcio.
 - Tratamiento con dosis diarias de Teriparatida.
 - Variaciones de los niveles de RANKL (simulando la osteoporosis postmenopáusica).
 - Efecto combinado de la ingesta de calcio y la osteoporosis postmenopáusica.
 - Aumento en los niveles de calcitriol.
- Realizar una modificación del modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea en la que se ajusten los flujos de calcio entre los compartimentos extracelular y Ca inmediatamente intercambiable (IC) en hueso, y se introduzca una primera aproximación a la mineralización ósea basada en la propuesta de Martínez Reina y cols. [6]. Comparar los resultados obtenidos mediante este nuevo modelo con los obtenidos empleando el modelo original de Peterson y Riggs en las condiciones expuestas en el punto anterior, excepto el tratamiento con Teriparatida.

1.1 Estructura del documento

El presente proyecto se encuentra dividido en 6 capítulos y 2 anexos en los cuales se desarrolla desde la motivación del trabajo llevado a cabo hasta las conclusiones de él extraídas. Se ofrece de forma resumida el contenido de cada uno de los capítulos para facilitar la lectura del documento.

En el capítulo primero se presenta la motivación de este proyecto, así como los objetivos perseguidos en la realización del mismo.

En segundo lugar, se ofrece información relevante sobre biología y fisiología ósea y se presenta el modelo de

homeostasis del calcio y remodelación ósea de M. C. Peterson y M. M. Riggs [5] en el segundo capítulo. Esto será fundamental para la comprensión del trabajo desarrollado en este proyecto.

En tercer lugar se encuentra el cuerpo central de este documento. En el tercer capítulo se desarrolla el trabajo matemático basado en el comportamiento fisiológico del hueso realizado para lograr la continuación del desarrollo de un modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea. Se presentan además las ecuaciones que describen el nuevo modelo propuesto para lograr dicho desarrollo.

En cuarto lugar se exponen y analizan los resultados obtenidos mediante el empleo de diversos métodos de integración aplicados a la resolución del modelo de Peterson y Riggs. Además, se ofrece una comparativa de las prestaciones de estos métodos de integración ante estados de equilibrio, enfermedad y tratamiento farmacológico, y se selecciona uno para la resolución del nuevo modelo propuesto.

En quinto lugar se analizan los resultados obtenidos mediante el empleo del nuevo modelo en comparación con el modelo de Peterson y Riggs. Se evalúa la respuesta del nuevo modelo propuesto en diversos escenarios, incluyendo estados de enfermedad.

En sexto lugar se ofrecen las conclusiones extraídas de los resultados previamente presentados y se detallan las posibles líneas de investigación futuras, así como algunos aspectos del modelo propuesto que son susceptibles de desarrollo.

Por último, se recoge en los Anexos A y B el código de Matlab® empleado para la obtención de los resultados expuestos, de forma que se pueda reproducir el trabajo aquí realizado.

2 REMODELACIÓN ÓSEA Y HOMEOSTASIS DE CALCIO

Para poder continuar con el desarrollo del modelo de homeostasis de calcio y remodelación ósea de M.C. Peterson y M.M. Riggs [4] que en este trabajo se lleva a cabo es primero necesario ofrecer unas nociones básicas de la biología ósea y del comportamiento de este tejido. Por ello en este capítulo se presenta un breve resumen del comportamiento del tejido óseo y de sus interacciones con el resto del organismo. Además, se presentará el modelo original de Peterson y Riggs centrándose en los aspectos relevantes para el desarrollo del trabajo realizado.

2.1 Remodelación ósea

El sistema esquelético es un elemento fundamental del organismo humano debido a la multitud de funciones que desempeña. Entre estas funciones se encuentran la estructural y la locomotora, que representan las más obvias y reconocidas de forma general. Sin embargo, este sistema interviene en otros muchos procesos biológicos de vital importancia para el ser humano entre los que se quiere destacar la homeostasis del calcio. El hueso, como principal almacén de calcio (en este tejido se encuentra cerca del 99% del contenido de calcio total del organismo), desempeña la función de reservorio de este micronutriente para todo el cuerpo, aportando iones Ca^{2+} cuando son requeridos. Esto implica que, por un lado, el tejido óseo requiere calcio para poder mantener sus propiedades mecánicas y desempeñar así correctamente las funciones locomotoras y estructurales, y por otro, la cantidad de calcio en el hueso se encuentra supeditada a los requerimientos de calcio del organismo. Esto puede derivar en enfermedades óseas tales como la osteoporosis postmenopáusica o la enfermedad de Paget cuando se producen desajustes en la homeostasis del calcio, lo que conduce en este caso a un aumento de la fragilidad del hueso y el consiguiente aumento de la incidencia de fracturas. Sin embargo, las consecuencias que pueden derivar de la incapacidad de mantener la homeostasis de calcio en el organismo son aún más severas dada la importancia de este micronutriente en multitud de procesos celulares, como se comentó en el capítulo 1. Como consecuencia de esto, el hueso, aparentemente estático, se encuentra sometido a un proceso constante de remodelación ósea a nivel microscópico que le permite simultáneamente mantener sus propiedades mecánicas y ejercer su función de reservorio de calcio.

El proceso de remodelación ósea se lleva a cabo sobre la superficie del hueso, por lo que es importante conocer la composición de este tejido para poder comprender la remodelación.

2.1.1 Composición ósea

El tejido óseo es un tipo de tejido conjuntivo especializado formado por una matriz y por distintas poblaciones de células.

La matriz del tejido óseo es la encargada de mantener sus propiedades mecánicas. En esta matriz se pueden diferenciar tres fases diferentes, una fase mineral, una fase acuosa y una fase orgánica. La fase mineral es la que se compone de hidroxapatita y, por tanto, en la que se encuentra el calcio en forma de cristales. Constituye la fase más abundante del hueso, alrededor del 70% de su peso, y la encargada de dotar al hueso de su resistencia a compresión y su dureza características. Por su parte, la fase orgánica está constituida principalmente por fibras de colágeno, que aportan resistencia a tracción y flexibilidad al hueso. Esta fase representa en torno al 20% del peso óseo y recibe el nombre de osteoide. Por último, el peso restante del hueso viene aportado por la fase acuosa. En esta fase es en la que se generan y crecen los cristales de hidroxapatita durante el proceso de mineralización, ya que el hueso recién depositado por las células óseas se compone solamente de osteoide y agua.

Por otro lado, las células óseas son las encargadas de llevar a cabo el proceso de remodelación ósea, dando lugar al intercambio de calcio que se produce entre el hueso y su entorno. Las principales células óseas son los

osteoblastos (OB) y los osteoclastos (OC), además de los osteocitos y las células de borde cuyas características no se desarrollan aquí porque no se encuentran reflejadas en el modelo de Peterson y Riggs. Los osteoblastos son las células responsables de la formación de nuevo tejido óseo, en concreto depositan el osteoide en el cual se producirá, más tarde, el proceso de mineralización. Además, son también estas células las que segregan el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-beta (RANKL), una proteína relevante en la activación de osteoclastos. La acción de los osteoblastos está controlada por factores como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) o la parathormona (PTH). Por su parte, los osteoclastos son las células que llevan a cabo la reabsorción ósea disolviendo el hueso, liberando en este proceso calcio y TGF- β al entorno del hueso. Para su activación, los osteoclastos requieren de la presencia del factor de estimulación de colonias de macrófagos (M-CSF) y de RANKL. Se puede observar así que las poblaciones celulares óseas están relacionadas entre sí, siendo la presencia y activación de unas necesarias para la diferenciación y activación de las otras.

Una vez comentados los aspectos más relevantes de la biología ósea se puede continuar con la presentación de la remodelación ósea.

2.1.2 Etapas de la remodelación ósea

La remodelación ósea es un proceso organizado y secuencial en el cual se congregan una serie de células óseas, dando lugar a las unidades básicas multicelulares (BMUs), para renovar el hueso mediante la reabsorción de tejido óseo antiguo agrietado y la deposición de tejido nuevo. Estas unidades contienen gran cantidad de células óseas que interactúan entre sí dando lugar al proceso de remodelación ósea, más concretamente a la remodelación ósea interna (ROI). Se especifica esto porque existen otros procesos de remodelación, por ejemplo tras una fractura se lleva a cabo un proceso de remodelación ósea distinto que pertenece al objeto de este proyecto. Esta remodelación ósea interna se lleva a cabo a nivel local secuencialmente siguiendo el esquema presentado en la figura (2.1).

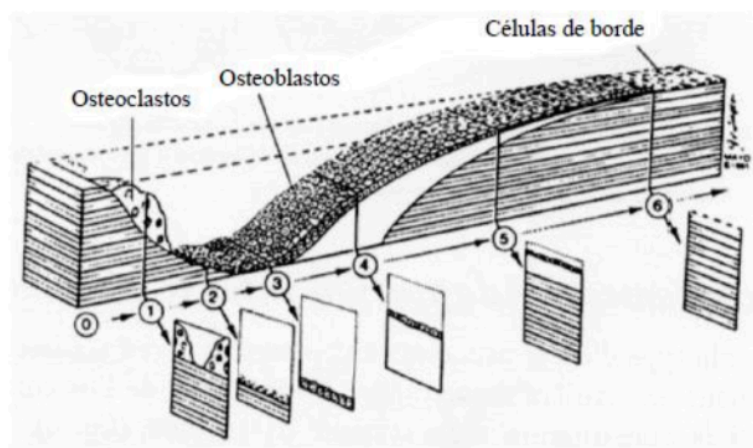


Figura 2.1. Etapas de la ROI. 0. Activación 1. Reabsorción 2. Inversión 3. Comienzo de la formación 4. Deposición de osteoide 5. Mineralización 6. Fin de la adaptación. [29]

Al proceso mostrado en la figura se le denomina ARF por las siglas de los procesos (Activación, Reabsorción y Formación). En esta figura se observa cómo se llevan a cabo de forma ordenada la reabsorción de hueso realizada por los osteoclastos en la superficie ósea, la sustitución posterior de osteoclastos por osteoblastos sobre la zona reabsorbida, la deposición de tejido sin contenido de mineral por parte de los osteoblastos y la mineralización de este tejido nuevo. De estos procesos, el de mineralización es de un especial interés para el desarrollo de este trabajo.

Se puede observar que, entendiendo el esquema representado en la figura (2.1) como la evolución temporal del proceso de remodelación ósea interna, una vez depositado el tejido nuevo por parte de los osteoblastos existe un desfase entre la formación de tejido nuevo y el comienzo de la mineralización. Además se aprecia un ritmo de mineralización mayor en los primeros momentos de este proceso que cuando el contenido de calcio del nuevo tejido se incrementa. Esto se debe a que el tejido depositado por los osteoblastos debe sufrir un proceso de adaptación antes de comenzar a admitir calcio y que este ritmo de admisión presenta una saturación. Este comportamiento es comprensible entendiendo que la mineralización se lleva a cabo desplazando los cristales

de hidroxiapatita a la fase acuosa, por lo que a mayor cantidad de hidroxiapatita menor espacio restante para la nucleación y el crecimiento de cristales.

Este proceso de mineralización ósea queda descrito por la ecuación propuesta por Martínez Reina y cols. [6], ecuación (2.1). En esta ecuación se diferencian 3 fases distintas dentro de la mineralización. Una primera fase de retardo en la que no se admite mineral en el osteoide, lo cual es consistente con lo expuesto en el párrafo anterior, y de duración t_{lag} , parámetro que se denominará tiempo de retardo. En este tiempo es en el que se prevé que se adapte el osteoide depositado para que pueda acumularse calcio en él. Una segunda fase en la que se comienza a llenar el osteoide de calcio a un ritmo constante y elevado, lo cual se debe a la ausencia de calcio en este tejido que favorece la nucleación de cristales de hidroxiapatita. Esta fase tiene una corta duración, de apenas unos días, que se determina mediante el parámetro t_{prim} . Y, finalmente, una tercera fase en la que se continúa admitiendo calcio a un ritmo decreciente según una ley exponencial. Esto es consistente con la idea de saturación, ya que la nucleación de cristales cada vez será menor y el espacio disponible para su crecimiento también, llegándose a un punto en el que no exista más espacio disponible.

$$v_m = \begin{cases} 0 & \text{si } t \leq t_{lag} \\ v_{prim} \cdot \frac{t-t_{lag}}{t_{prim}} & \text{si } t_{lag} < t \leq t_{lag} + t_{prim} \\ v_{max} - (v_{max} - v_{prim}) \cdot e^{-k \cdot (t-t_{lag}-t_{prim})} & \text{si } t_{lag} + t_{prim} < t \end{cases} \quad (2.1)$$

Donde, v_m denota volumen específico de mineral en hueso, v_{prim} es el valor de volumen específico a partir del cual los efectos de la saturación comienzan a ser apreciables, v_{max} es el valor del volumen específico en el momento en el que el hueso se encuentra totalmente saturado y k es el parámetro que determina la ley exponencial con la que varía el ritmo de admisión de calcio.

De los procesos descritos en estos párrafos se pueden extraer algunas conclusiones que serán de interés para el desarrollo de este trabajo. En primer lugar, se observa que los osteoclastos disuelven el hueso liberando calcio al entorno del hueso mientras que el tejido nuevo admite calcio que habrá de encontrarse en su entorno. Esto significa que se pueden distinguir en el hueso dos compartimentos diferentes de calcio, uno formado por el calcio presente en la hidroxiapatita y otro que se encontrará en el entorno del tejido óseo (en la médula ósea). Estos compartimentos se corresponderán en el modelo de Peterson y Riggs con el no-IC y el IC respectivamente, como se verá en el apartado 2.2. En segundo lugar queda patente que las células óseas actúan directamente sobre el hueso, dando lugar a un intercambio de calcio entre los dos compartimentos recién descritos. Y, por último, se hace evidente que debe existir un desfase entre la población de osteoblastos existente en un momento determinado y el efecto que estos producen sobre el contenido de calcio en el hueso, debiéndose esto al tiempo de retardo.

Para finalizar con lo referente a la remodelación ósea, es importante tener alguna noción sobre los factores que influyen en la diferenciación, proliferación y activación de las células óseas para poder comprenderlo. Ya que es a través de estos factores que se relacionan las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos.

2.1.3 Mecanismos bioquímicos de las BMUs

Las poblaciones celulares óseas, así como su comportamiento, están determinadas por una serie de interacciones de tipo ligando-receptor. Lo primero que hay que saber para entender el comportamiento de las BMUs es que osteoblastos y osteoclastos provienen de dos tipos distintos de células madre, ambos con capacidad de diferenciarse en multitud de células diferentes. La diferenciación de estas células madre (OBu y OCu) en células del linaje de los OB y OC así como la diferenciación de las células precursoras de OB y OC (OBp y OCp) en osteoblastos y osteoclastos activos (OBa y OCa) está determinada, entre otros factores, por los mecanismos bioquímicos en forma de interacción ligando-receptor. Se aclara que se llama célula precursora a aquella que, habiendo tomado la forma de una célula del linaje de OB u OC no se ha diferenciado aún en un OBa o en un OCa, es decir, que son células intermedias entre las madre y las activas. Cada una de estas células es afectada de forma distinta por cada factor bioquímico (TGF- β , PTH, OPG, RANKL) y afecta de forma distinta a dichos factores. Se aclara que, aunque existen otros factores como el IGF, factor de crecimiento insulínico, los aquí expuestos son los más relevantes. Las interacciones entre las poblaciones

celulares y entre estas y los factores bioquímicos se esquematizan en la figura (2.2).

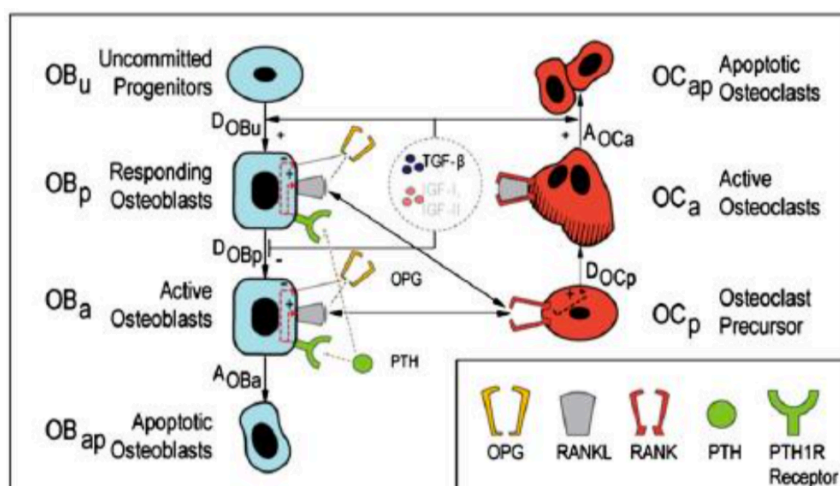


Figura 2.2. Esquema del modelo de poblaciones celulares de Pivonka et al.[11].

En la figura (2.2) se observa que las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos interactúan entre sí mediante factores como el RANKL, lo cual es la representación gráfica de lo expuesto en la sección 2.1.1. Además, la población de OCa también condiciona a la de OB a través del TGF- β , ya que, si bien no se representa en esta figura, la liberación de este factor de crecimiento es llevada a cabo por los OCa. Se detallan a continuación las relaciones esquematizadas en la figura (2.2).

2.1.3.1 PTH

La hormona paratiroidea fomenta la hipercalcemia, es decir, el aumento de la concentración de calcio en sangre. Este efecto se induce mediante distintas interacciones, una de las cuales está mediada por los osteoblastos. La PTH promueve la diferenciación de OCp en OCa a través de la acción del RANKL y el OPG. Más concretamente, el efecto de la PTH es el de promover la expresión de RANKL por parte de los osteoblastos mientras que reduce la expresión de OPG por parte de estas mismas células.

2.1.3.2 Sistema de señalización RANK/RANKL/OPG

El ligando RANKL es una proteína que, al unirse a su receptor provoca la activación de los OC. El receptor RANK se encuentra expresado en la superficie de los osteoclastos precursores y, mediante la formación del compuesto RANK-RANKL induce la reabsorción ósea. De hecho, el complejo RANK-RANKL no solo promueve la activación de los osteoclastos sino que, además, evita su apoptosis, incrementando de esta forma la población de OCa y, con ello, la reabsorción ósea. Sin embargo, existe otra proteína producida por los osteoblastos, la osteoprotegerina (OPG), que interacciona con el RANK formando el compuesto RANK-OPG y evitando así la formación de compuesto RANK-RANKL y reduciendo, con ello, la intensidad de la reabsorción ósea. A esto es a lo que se denomina sistema de señalización RANK/RANKL/OPG.

Se observa de esta forma que este sistema de señalización es el que controla la población y activación de osteoclastos y, a través de la activación de TGF- β , la de osteoblastos.

2.1.3.3 TGF- β

El factor de crecimiento transformante beta se encuentra en forma latente embebido en el hueso, activándose este factor cuando es liberado al entorno mediante la reabsorción ósea. La forma activa de este factor afecta de forma diferente a osteoblastos y osteoclastos. Por un lado, el TGF- β estimula la diferenciación de OBU en OBp y reprime la diferenciación de los OBp en OBa, siendo la consecuencia de ambos efectos el aumento de la población de osteoblastos precursores. Esto implica que, si tras un periodo de TGF- β elevado, se inhibe la acción de este factor se produciría un aumento de la formación de tejido nuevo. Por otro lado, el TGF- β promueve la apoptosis de OCa, lo que deriva en la disminución de esta población y la consiguiente reducción de la intensidad de reabsorción ósea, que llevará a un decremento en la liberación de este factor.

Tras la descripción de los estímulos que promueven e inhiben la activación de las células óseas, determinando

así el comportamiento de las BMUs, queda expuesta la información referente a la remodelación ósea relevante para el desarrollo de este trabajo.

2.2 Modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea

Debido a la falta de un modelo cuantitativo que aunara bajo una misma descripción el conocimiento existente de la homeostasis del calcio y la remodelación ósea, M.C. Peterson y M.M. Riggs desarrollaron un modelo matemático basado en la fisiología de homeostasis de calcio y remodelación ósea integradas [4]. Esto significa que, basándose en numerosos estudios, entre los que destacan el modelo de homeostasis de calcio sistémico desarrollado por Raposo y cols. [30], el modelo celular que describe la relación entre osteoclastos y osteoblastos de Lemaire y cols. [31], y el mecanismo de control intracelular (Runx2/Bcl-2/CREB) que describe las diferentes respuesta a la PTH propuesto por Bellido y cols. [32], estos autores crearon un modelo matemático capaz de describir de forma simultánea todos los datos de los que partieron bajo un único conjunto de parámetros dentro de único conjunto de ecuaciones, como ellos mismos exponen en su artículo original [4]. Esto es un hito importante en la investigación médica de enfermedades óseas y enfermedades derivadas de los desajustes en la homeostasis del calcio, pues con este modelo se pueden investigar *in silico* multitud de escenarios, incluyendo estados de enfermedad, para analizar los efectos de distintos tratamientos de forma más rápida, sencilla y económica que mediante la investigación *in vivo*.

Debido al importante papel que un modelo de estas características supone en la investigación y el tratamiento de enfermedades se pretende en este trabajo continuar con el desarrollo del modelo de Peterson y Riggs, para lo cual se ofrecerá una breve descripción del mismo centrada en los aspectos más relevantes para el desarrollo de este trabajo. Antes de comenzar con la descripción del modelo conviene adquirir conocimientos previos relativos a la notación y los aspectos matemáticos empleados en el modelo de Peterson y Riggs. Se hace notar también que estos aspectos se mantendrán inalterados durante el desarrollo del presente trabajo.

2.2.1 Funciones hiperbólicas y sigmoidales

A lo largo de todo el modelo de Peterson y Riggs se encuentran en las ecuaciones términos del tipo H_x , H_x^+ o H_x^- . Estos términos indican que el efecto que una variable tiene sobre la evolución de otra se describe mediante una función de tipo exponencial o sigmoidal. Estas funciones responden a las parametrizaciones siguientes:

$$H_x = \alpha \cdot \frac{x^\gamma}{\delta^\gamma + x^\gamma} \quad (2.2)$$

$$H_x^+ = \rho + \frac{(\alpha - \rho) \cdot x^\gamma}{\delta^\gamma + x^\gamma} \quad (2.3)$$

$$H_x^- = \alpha - \frac{(\alpha - \rho) \cdot x^\gamma}{\delta^\gamma + x^\gamma} \quad (2.4)$$

Donde x representa la variable de estímulo, α representa la respuesta máxima de la función, ρ representa la respuesta mínima de la función, δ representa el valor de x para el cual se alcanza la respuesta media y γ representa el término que caracteriza la pendiente de la respuesta.

H_x representa una función sigmoidal E_{\max} clásica, H_x^+ una evolución ascendente y H_x^- una evolución decreciente. Por tanto, H_x parte de un valor nulo y alcanza un valor α máximo al final de su evolución, H_x^+ parte de un valor ρ y alcanza un valor α , y por último H_x^- parte de α y llega a ρ durante su evolución. Esto se observa con perfecta claridad en la figura (2.3). En esta figura, además de la forma básica de cada tipo de curva, se muestra el efecto que el término que caracteriza la pendiente tiene sobre la función.

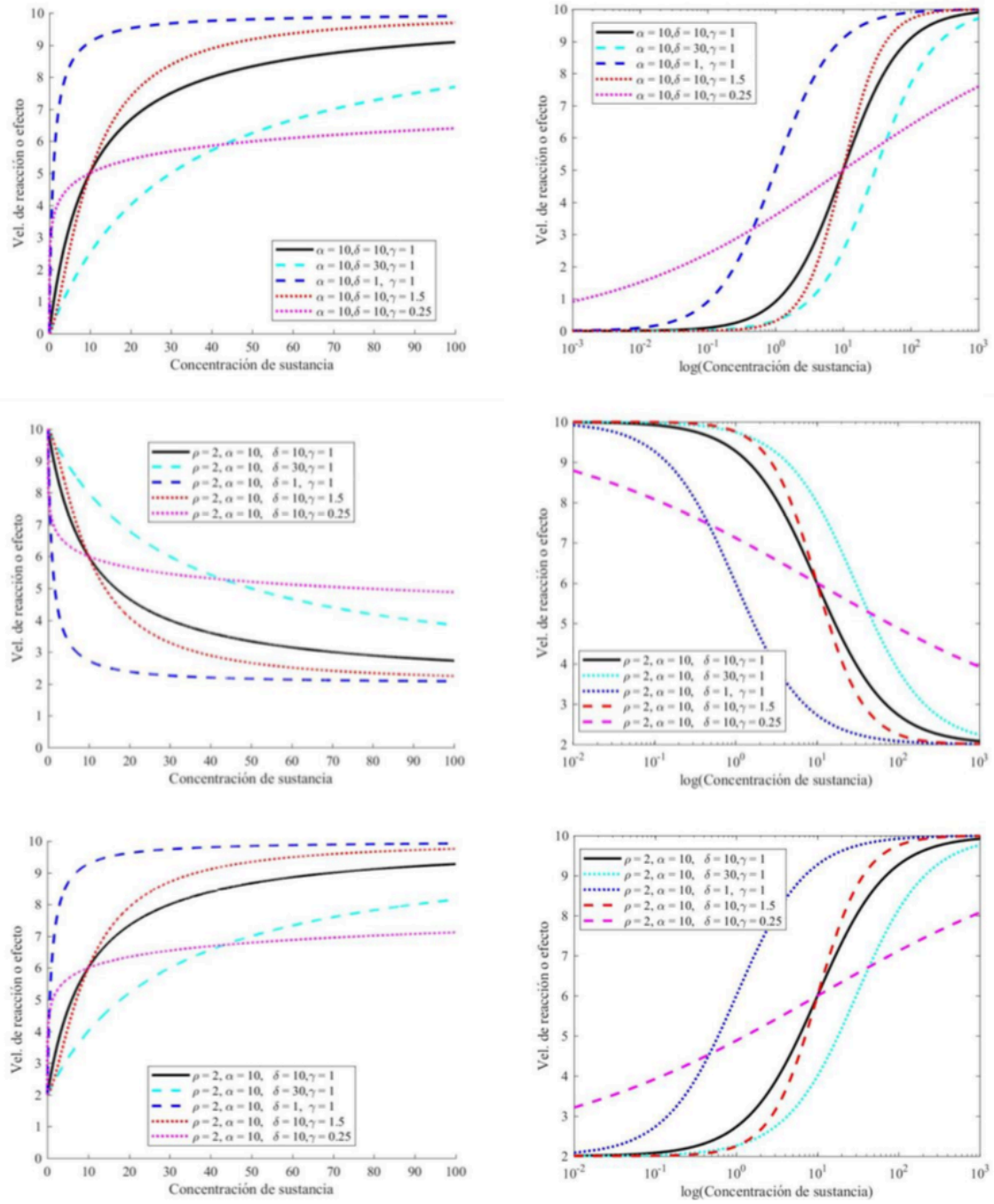


Figura 2.3. Evolución de las funciones H_x , H_x^- y H_x^+ respectivamente, presentando un comportamiento exponencial (izda.) y sigmoide (dcha.).

2.2.2 Notación de subíndices

En las ecuaciones del modelo de Peterson y Riggs se establece un código en la notación que afecta a los subíndices. En un sistema tan extenso como el presentado por Peterson y Riggs en el que se incluyen, además, tantos parámetros y funciones sigmoiales, la notación cobra una especial relevancia, ya que no seguir un código establecido dificulta enormemente tanto el desarrollo de las ecuaciones como la identificación de los parámetros y funciones. Por este motivo Peterson y Riggs establecen el siguiente código referente a la notación de subíndices [10]:

- Coma (.). Una coma en un subíndice indica que la concentración de la variable a la izquierda de la coma afecta a aquella que se encuentra a la derecha. Esto es, que $H_{2,1}^+$ indica el efecto, hiperbólico creciente, que la concentración de la variable 2 (transportadores de calcio) tiene sobre la 1 (biodisponibilidad de calcio).

- Guión (-). Indica movimiento de un compartimento a otro. Así, v_{1-4} indica flujo de calcio desde el compartimento intestinal hacia el compartimento vascular.

Además, se pueden encontrar parámetros o funciones hiperbólicas en las que se combinan estos subíndices, de forma que $H_{4,10-7}^-$ denota la influencia negativa que el calcio plasmático (4) tiene sobre la liberación al líquido extracelular (ECC) de PTH (7) proveniente de la glándula PT (10).

Una vez aclarados estos aspectos se puede proceder a la exposición y breve descripción del modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea de Peterson y Riggs.

2.2.3 Modelo de M.C. Peterson y M.M. Riggs

Como se ha explicado al comienzo de este apartado 2.2, Peterson y Riggs proponen un modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea basado en un modelo de homeostasis de calcio sistémico [30], un modelo que describe la interrelación OB-OC [31] y el sistema de señalización intracelular que tiene lugar en los osteoblastos (Runx2-Bcl-2-CREB) [32]. Lo primero que ha de tenerse en mente siempre con el modelo de Peterson y Riggs es que se impone el cumplimiento de la homeostasis del calcio. Este es el concepto más importante y sobre el que gira el modelo completo, el organismo ha de mantener la homeostasis de calcio, aún en perjuicio de la integridad ósea y del resto de variables.

Este modelo presenta 28 variables divididas en 7 compartimentos diferentes que se encuentran relacionados entre sí. Se trata, por tanto, de un modelo a nivel sistémico en el que se evalúan todos los procesos que tienen lugar a nivel local de forma simultánea en conjunto. Esto significa que en este modelo, por ejemplo, la reabsorción de hueso se puede dar simultáneamente a la deposición de osteoide, puesto que estos dos procesos pueden estar dándose en puntos distintos del organismo. Además, este carácter sistémico elimina toda referencia y conocimiento sobre volúmenes o variables extensivas en general, encontrándose todo el sistema normalizado en su volumen. La evolución de estas 28 variables se calcula mediante un sistema de ecuaciones diferenciales que representan la conservación de la masa del sistema, tratándose todas ellas de balances de masa.

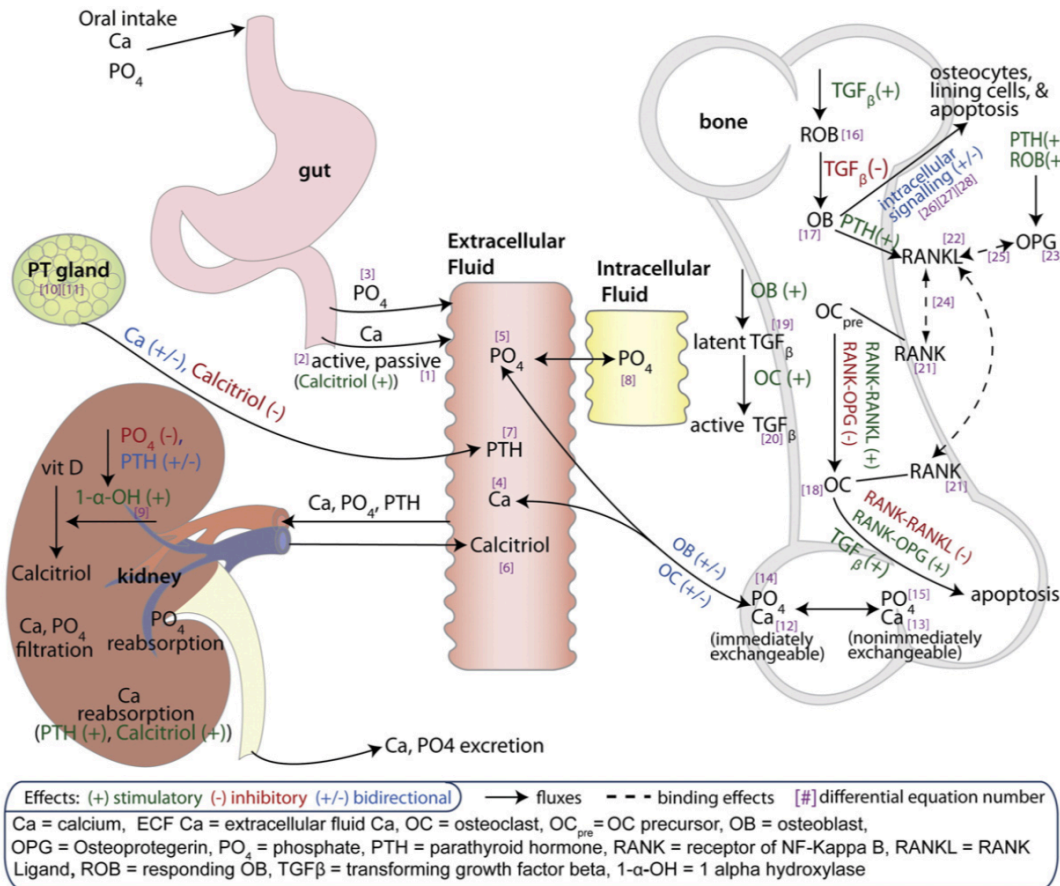


Figura 2.4. Esquema del modelo fisiológico de homeostasis del calcio y remodelación ósea. Tomado de [4]

En la figura (2.4) se muestra de forma visual un esquema del modelo de Peterson y Riggs en el que se detallan los compartimentos, los flujos, las variables y las relaciones y dependencias establecidas entre ellas. Resulta útil la figura para observar, por un lado, el grado de complejidad del modelo, en el que se incluyen numerosas dependencias y conexiones entre variables; y por otro, el grado de interconexión de los compartimentos del sistema, pudiendo observarse relaciones, aunque sean indirectas, entre casi todas las variables.

Para facilitar la identificación de los sistemas y las variables que componen este modelo se ofrece un listado de variables separadas por sistemas.

1) Tracto intestinal:

- A₁. Calcio biodisponible en el intestino.
- A₂. Transportadores de calcio.
- A₃. PO₄ biodisponible en el intestino.

2) Sistema vascular

- A₄. Calcio en líquido extracelular (ECC).
- A₅. PO₄ en ECC.
- A₆. Calcitriol en ECC.
- A₇. Parathormona en ECC.

3) Fluido intracelular

- A₈. PO₄ intracelular.

4) Riñón

- A₉. 1- α - hidroxilasa en el riñón.

5) Glándula paratiroidea

- A₁₀. PTH disponible en la glándula PT.
- A₁₁. Capacidad máxima de la glándula PT.

6) Hueso

- A₁₂. Calcio inmediatamente intercambiable (Ca IC).
- A₁₃. Calcio no inmediatamente intercambiable (Ca no-IC).
- A₁₄. PO₄ inmediatamente intercambiable (PO₄ IC).
- A₁₅. PO₄ no-IC.
- A₁₆. Osteoblastos precursores (OBp).
- A₁₇. Osteoblastos activos (OBa).
- A₁₈. Osteoclastos activos (OCa).
- A₁₉. TGF- β latente.
- A₂₀. TGF- β activo.
- A₂₁. RANK.
- A₂₂. RANKL.
- A₂₃. OPG.
- A₂₄. RANK-RANKL.
- A₂₅. OPG-RANKL.

7) Fluido intracelular de osteoblastos

- A₂₆. Runx2.
- A₂₇. Bcl-2.
- A₂₈. CREB.

Una vez indicadas todas las variables del sistema se exponen las ecuaciones. Se quiere hacer notar que, tras la presentación de todas las ecuaciones imprescindibles para definir el modelo se seleccionarán y comentarán las que resultan de interés para este trabajo. Esto quiere decir que no se incluirán las ecuaciones relativas a los términos hiperbólicos ni se describirán y comentarán todas las ecuaciones. Se aclara que en estas ecuaciones v indica flujo.

Gut

$$\begin{aligned} d/dt A(1) &= D(1) * H_{2,1}^+ - v_{1-4} \\ v_{1-4} &= (H_{1-4} * (A(2) / 0.5) / (A(1) + \delta_{2,1}) + k_{1-4}) * A(1) \\ d/dt A(2) &= H_{6,2}^+ * (1 - A(2)) - H_{6,2}^- * A(2) \\ d/dt A(3) &= D(3) * F_3 - k_{3-5} * A(3) \end{aligned}$$

Vasculature

$$\begin{aligned} d/dt A(4) &= v_{12-4} - v_{4-12} - v_{4-u} + v_{1-4} \\ v_{12-4} &= k_{4-12} * (1 - \varphi_{12-4}) + k_{4-12} * \varphi_{12-4} * H_{18,12-4} \\ &\quad * [A(24) * A(18)_0 / (A(24)_0 * A(18))]^{\gamma_{24,12-4}} \\ v_{4-12} &= k_{4-12} * (A(4) / A(4)_0) * ((1 - \varphi_{4-12}) \\ &\quad + \varphi_{4-12} * (A(17) / A(17)_0)) \\ v_{4-u} &= (2 - H_{6,4}) * (0.3 * GFR * A(4) - H_{4-u} * H_{7,4-u}) \\ d/dt A(5) &= v_{5-14} - v_{14-5} - v_{5-u} + v_{3-5} - v_{5-8} + v_{8-5} \\ v_{5-14} &= 0.464 * v_{4-12} \\ v_{14-5} &= 0.464 * v_{12-4} \\ v_{5-u} &= 0.88 * GFR * A(5) - 0.88 * GFR * \varphi_{5-u} \\ v_{3-5} &= k_{3-5} * A(3) \\ v_{5-8} &= k_{5-8} * A(5) \\ v_{8-5} &= k_{8-5} * A(8) \end{aligned}$$

$$d/dt A(6) = A(9) - k_{6D} * A(6)$$

$$d/dt A(7) = H_{4,10-7}^- * (A(10) / 0.5) * A(11) - k_{7D} * A(7)$$

Intracellular phosphate

$$d/dt A(8) = v_{5-8} - v_{8-5}$$

Kidney

$$\begin{aligned} d/dt A(9) &= k_{9S} * H_{7,9} * H_{5,9}^- - k_{9D} * A(9) \\ H_{5,9}^- &= 1 \text{ for } A(5) < A(5)_0 \end{aligned}$$

Parathyroid gland

$$\begin{aligned} d/dt A(10) &= (1 - A(10)) * \alpha_{10} * (0.85 * T_{6,4}^- + 0.15) \\ &\quad - A(10) * \alpha_{10} * (0.85 * T_{6,4}^+ + 0.15) \\ T_{6,4}^\pm &= 1 \pm (\text{EXP}(b_{T6,4} * (A(6) / V_{\text{vasc}} - \delta_{T6,4} * (A(4)_0 / A(4)))^{\gamma_{4,10}}) \\ &\quad - \text{EXP}(-b_{T6,4} * (A(6) / V_{\text{vasc}} - \delta_{T6,4} * (A(4)_0 / A(4)))^{\gamma_{4,10}}) \\ &\quad / (\text{EXP}(b_{T6,4} * (A(6) / V_{\text{vasc}} - \delta_{T6,4} * (A(4)_0 / A(4)))^{\gamma_{4,10}}) \\ &\quad + \text{EXP}(-b_{T6,4} * (A(6) / V_{\text{vasc}} - \delta_{T6,4} * (A(4)_0 / A(4)))^{\gamma_{4,10}})) \end{aligned}$$

$$d/dt A(11) = k_{11} * H_{6,11}^- - k_{11} * A(11)$$

Bone

$$\begin{aligned} d/dt A(12) &= v_{4-12} - v_{12-4} + k_{13-12} * A(13) - k_{12-13} * A(12) \\ d/dt A(13) &= -k_{13-12} * A(13) + k_{12-13} * A(12) \\ d/dt A(14) &= v_{5-14} - v_{14-5} + k_{15-14} * A(15) - k_{14-15} * A(14) \\ d/dt A(15) &= k_{14-15} * A(14) - k_{15-14} * A(15) \\ d/dt A(16) &= (k_{17D} * A(17)_0 / \pi_0^c) * H_{20,16}^+ - k_{17D} * A(17)_0 * \pi_0^c \\ &\quad / (A(16)_0 * H_{20,17}^+) * A(16) \end{aligned}$$

$$A(17) = A(17a) + A(17b)$$

$$\begin{aligned} d/dt A(17a) &= k_{17D} * A(17)_0 * \pi_0^c / (A(16)_0 * H_{20,17}^+) * A(16) * \varphi_{17a} \\ &\quad * (k_{17aD} / k_{17D}) - k_{17aD} * A(17a) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} k_{17aD} &= (k_{17D} * A(17)_0 + k_{17D}' * \varphi_{k17D} * A(17a)_0 * \varphi_{17a} \\ &\quad - k_{17D}' * \varphi_{k17D} * A(17)_0) / A(17a)_0 \end{aligned}$$

$$k_{17D}' = \varphi_{28,k17D} * k_{17D} * H_{20,17D}^- / \pi_0^c - H_{28,17D}$$

$$\begin{aligned} d/dt A(17b) &= k_{17D} * A(17)_0 * \pi_0^c / (A(16)_0 * H_{20,17}^+) * A(16) \\ &\quad * (1 - \varphi_{17a}) * \varphi_{k17D} - k_{17D}' * \varphi_{k17D} * A(17b) \end{aligned}$$

$$d/dt A(18) = k_{18D} * \pi_0^c * A(18)_0 * H_{24,18S}^+ - k_{18D} * H_{20,18D}^+ * H_{22,18D}^- * A(18)$$

$$\begin{aligned} d/dt A(19) &= k_{19-20} * A(19)_0 * (A(17) / A(17)_0)^{\gamma_{17,19S}} \\ &\quad - k_{19-20} * (A(19) / A(19)_0)^{\gamma_{19-20}} * \\ &\quad (A(18) / A(18)_0)^{\gamma_{18,19-20}} * A(19) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
d/dt A(20) &= k_{19-20} * (A(19)/A(19)_0)^{\gamma_{19-20}} * \\
&\quad (A(18)/A(18)_0)^{\gamma_{18,19-20}} * A(19) \\
&\quad - 1000 * k_{19-20} * A(20) \\
d/dt A(21) &= ((k_{21D} * A(21)_0 + k_{21-24} * A(21)_0 * A(22)_0 - k_{24-21} * \\
&\quad A(24)_0) / A(20)_0^{\gamma_{20,21}} * A(20)^{\gamma_{20,21}} - k_{21D} * A(21) \\
&\quad - k_{21-24} * A(21) * A(22) + k_{24-21} * A(24) \\
d/dt A(22) &= k_{22S} - k_{22D} * A(22) - k_{21-24} * (A(23) * A(22) \\
&\quad + A(21) * A(22)) + k_{24-21} * (A(24) + A(25)) \\
k_{22S} &= k_{22D} * A(22)_0 * (A(17)/A(17)_0)^{\gamma_{17,22}} * \alpha_{7,22} * (A(7)/V_{vasc}) \\
&\quad / (\delta_{7,22} * (A(17)/A(17)_0)^{\gamma_{17,22}} + (A(7)/V_{vasc})) \\
d/dt A(23) &= k_{23D} * A(23)_0 * (A(16)/A(16)_0) * ((A(7)/V_{vasc}) \\
&\quad + (\delta_{7,23} * A(16)/A(16)_0) / (2 * (A(7)/V_{vasc}))) \\
&\quad - k_{21-24} * A(23) * A(22) + k_{24-21} * A(25) - k_{23D} * A(23) \\
d/dt A(24) &= k_{21-24} * A(21) * A(22) - k_{24-21} * A(24) \\
d/dt A(25) &= k_{21-24} * A(23) * A(22) - k_{24-21} * A(25) \\
\text{Osteoblast intracellular components} \\
d/dt A(26) &= k_{26S} - H_{7,26D}^+ * A(26) \\
d/dt A(27) &= k_{27S} * H_{7,27S}^+ - k_{27D} * A(27) \\
d/dt A(28) &= k_{28D} * A(26) * A(27) - k_{28D} * A(28)
\end{aligned}$$

Figura 2.5. Ecuaciones del modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea de Peterson y Riggs. [4]

En la figura (2.5) se ofrecen todas las ecuaciones del modelo original de Peterson y Riggs, en las que se observa la gran cantidad de parámetros existentes y de relaciones entre variables. Por ejemplo, se puede apreciar el efecto de la PTH sobre la concentración de compuesto RANK-RANKL en la ecuación $d/dt(A_{22})$.

No obstante, para entender mejor este trabajo solo se hacen necesarias algunas ecuaciones del compartimento óseo. Se centra la atención, por tanto, en las ecuaciones de este compartimento, más concretamente en aquellas que describen la evolución de los compartimentos de calcio inmediata y no inmediatamente intercambiables y las que describen los flujos de calcio intercambiados entre ECC y el compartimento Ca IC. Estas ecuaciones son las siguientes:

$$\frac{dA_4}{dt} = v_{12-4} - v_{4-12} - v_{4-u} + v_{1-4} \quad (2.5)$$

$$v_{12-4} = k_{4-12} \cdot (1 - \varphi_{12-4}) + k_{4-12} \cdot \varphi_{12-4} \cdot H_{18,12-4} \cdot \left[\frac{A_{24} \cdot A_{180}}{A_{240} \cdot A_{18}} \right]^{\gamma_{24,12-4}} \quad (2.6)$$

$$v_{4-12} = k_{4-12} \cdot \frac{A_4}{A_{40}} (1 - \varphi_{12-4}) + k_{4-12} \cdot \varphi_{12-4} \cdot \frac{A_4}{A_{40}} \cdot \frac{A_{17}}{A_{170}} \quad (2.7)$$

$$\frac{dA_{12}}{dt} = v_{4-12} - v_{12-4} + k_{13-12} \cdot A_{13} - k_{12-13} \cdot A_{12} \quad (2.8)$$

$$\frac{dA_{13}}{dt} = -k_{13-12} \cdot A_{13} + k_{12-13} \cdot A_{12} \quad (2.9)$$

De estas ecuaciones se puede extraer información interesante acerca del funcionamiento del modelo de Peterson y Riggs. En primer lugar, se observa fácilmente que los flujos de calcio establecidos entre los compartimentos Ca IC y Ca no-IC solo dependen de la cantidad de calcio presente en cada uno de ellos, es decir, que se trata de procesos de primer orden entre dos compartimentos que establecen una relación de equilibrio. En segundo lugar, de las ecuaciones (2.6) y (2.7) se extrae que el efecto de las poblaciones celulares recae directamente sobre los flujos de calcio intercambiados entre el compartimento Ca IC del hueso y el compartimento vascular. Además, se puede apreciar que la población de osteoclastos está contabilizada dos veces en la ecuación (2.6), siendo su efecto positivo en uno de los términos y negativo en otro. Por último, se comprueba que no se detalla el parámetro tiempo en ninguna ecuación ni se incluye ningún término de retardo. Así como tampoco se observan términos que sugieran un cambio en el ritmo de mineralización con el tiempo o con la cantidad de calcio presente en la fase mineral del hueso.

Todas estas observaciones parecen contradecirse con lo que se expuso en la sección 2.1.2 acerca de la remodelación ósea y el comportamiento de los osteoblastos y los osteoclastos, que llevaban a cabo sus funciones sobre la superficie ósea. Por ello, se piensa que este modelo de Peterson y Riggs se presta a mayor desarrollo y refinamiento y se propone un modelo ampliado en el capítulo 3 en el que las poblaciones de

osteoblastos y osteoclastos actúen sobre los compartimentos de Ca IC y de Ca no-IC. Además de esto, se propone también la introducción de un nuevo compartimento que permita incluir el efecto de las fases de retardo y de mineralización primaria.

Se recogen aquí, por último, los valores de los parámetros del modelo de Peterson y Riggs.

Tabla 2-1. Condiciones iniciales [5]

Región	Compartimento	Simb.	Valor inicial	Unidades	Descripción
Intestinos	^b Ca	A ₁	1,58471	mmol	Calcio total disponible en el intestino.
	Transportadores Ca	A ₂	0,5	-	Fracción de transportadores de calcio en el intestino dependiente del calcitriol.
	^a PO ₄	A ₃	0,839041	mmol	Cantidad total de fosfatos que se encuentra en el intestino.
Vasculatura	Ca	A ₄	32,9	mmol	Calcio total en el LEC.
	PO ₄	A ₅	16,8	mmol	Fosfatos totales en el LEC.
	Calcitriol	A ₆	1260	pmol	Calcitriol total en el LEC.
	PTH	A ₇	53,9	pmol	Parathormona total en el LEC.
Intracelular	PO ₄	A ₈	3226	mmol	Fosfatos totales en el LIC.
Riñón	^a 1 α -OH	A ₉	126	mmol/h	1 α -hidroxilasa total producida en el riñón equivalente a la tasa de síntesis de calcitriol a la hora.
Glándula PT	Masa secretora	A ₁₀	0,5	-	Fracción activa de masa secretora de PTH.
	PT máx	A ₁₁	1	-	Capacidad máxima de secreción de la glándula paratiroidea expresada en uno por ciento.
Hueso ⁷	Ca inmediato	A ₁₂	100	mmol	Calcio total rápidamente intercambiable.
	Ca no inmediato	A ₁₃	24900	mmol	Calcio total de movilización lenta.
	^a PO ₄ inmediato	A ₁₄	62,5	mmol	Fosfatos totales rápidamente intercambiables.
	^a PO ₄ no inmediato	A ₁₅	15562,5	mmol	Fosfatos totales de movilización lenta.
	Preosteoblastos	A ₁₆	$1,04122 \cdot 10^{-3}$	-	Cantidad de preosteoblastos en términos relativos a la cantidad de TGF- β activo al inicio.
	Osteoblastos	A ₁₇	$5,01324 \cdot 10^{-3}$	-	Cantidad de osteoblastos en términos relativos a los OC iniciales siguiendo la proporción reflejada en la literatura [58].
	Osteoclastos	A ₁₈	$1,15398 \cdot 10^{-3}$	-	Cantidad de osteoclastos relativa a los OB. Fijada por [3].
	^a TGF- β latente	A ₁₉	228,142	-	Cantidad de TGF- β latente en términos relativos a la cantidad de su forma activa.
	TGF- β activo	A ₂₀	0,228142	-	Cantidad de TGF- β activo en términos relativos a la cantidad inicial de OC asignada por [3].
	RANK	A ₂₁	10	-	Cantidad de RANK inicial fijada por [51].
	RANKL	A ₂₂	0,4	-	Cantidad de RANKL en términos relativos a la cantidad inicial de RANK; revisada y asignada por [3].

Región	Compartimento	Simb.	Valor inicial	Unidades	Descripción
Osteoblastos	OPG	A_{23}	4	-	Cantidad de OPG en términos relativos a la cantidad inicial de RANK; revisada y asignada por [3].
	^a RANK-RANKL	A_{24}	$0,222831 \cdot 10^{-3}$	-	Cantidad de complejo RANK-RANKL calculada partir de los valores de RANK y RANKL iniciales.
	^a OPG-RANKL	A_{25}	$89,1325 \cdot 10^{-6}$	-	Cantidad de complejo OPG-RANKL calculada partir de los valores de OPG y RANKL iniciales.
	^a OB rápidos	A_{29}	$3,99871 \cdot 10^{-3}$	-	Cantidad de osteoblastos que no se diferencian en osteocitos. Calculada a partir de los OB iniciales.
	^a OB lentos	A_{30}	$1,01453 \cdot 10^{-3}$	-	Cantidad de osteoblastos que se diferencian en osteocitos. Calculada a partir de los OB iniciales.
	Hidroxiapatita	A_{31}	1	-	Hidroxiapatita generada por los OB descrita en tanto por uno respecto a la cantidad inicial.
	BMD	A_{32}	1	-	BMD en la espina lumbar descrita en tanto por uno respecto a la cantidad inicial.
	Runx2	A_{26}	10	-	Cantidad de Runx2 fijada empíricamente [3].
	CREB	A_{27}	10	-	Cantidad de CREB fijada empíricamente [3].
	^a Bcl-2	A_{28}	100	-	Cantidad de Bcl-2 proporcional a la cantidad inicial de Runx2 y CREB.

Tabla 2-2. Estimación de parámetros no hiperbólicos. [4]

Parámetro	Estimación	Unidades.	Descripción
k_{1-4}	0,0495	h^{-1}	Constante de absorción paracelular, pasiva y no saturable de calcio.
k_{3-5}	0,365	h^{-1}	Constante de absorción de fosfato en el intestino.
k_{4-12}	3,66667	mmol/h	Velocidad de intercambio de calcio entre hueso y líquido extracelular a la hora.
k_{5-8}	51,8	h^{-1}	Constante de intercambio de fosfatos desde el plasma al fluido intracelular.
k_{8-5}	0,019268	h^{-1}	Constante de intercambio de fosfatos desde el fluido intracelular al plasma.
k_{6D}	0,1	h^{-1}	Constante de degradación del Calcitriol.
k_{7D}	7,143	h^{-1}	Constante de degradación de la PTH.
k_{9D}	0,05	h^{-1}	Constante de degradación de la 1α -hidroxilasa.
k_{9S}	6,3	h^{-1}	Constante de secreción de la 1α -hidroxilasa.
k_{11}	$0,1604 \cdot 10^{-3}$	h^{-1}	Constante de excreción de PTH.
^a k_{12-13}	$6,08556 \cdot 10^{-6}$	h^{-1}	Constante de intercambio de calcio desde el compartimento inmediato del hueso hacia el no inmediato.
k_{13-12}	$24,44 \cdot 10^{-6}$	h^{-1}	Constante de intercambio de calcio desde el compartimento no inmediato del hueso hacia el inmediato.
k_{17D}	$0,60552 \cdot 10^{-3}$	h^{-1}	Constante de degradación de los osteoblastos activos.
k_{18D}	0,02916667	h^{-1}	Constante de degradación de los osteoclastos activos.
k_{19-20}	$29,8 \cdot 10^{-6}$	h^{-1}	Constante de activación del TGF- β latente.
k_{21D}	$3,23667 \cdot 10^{-3}$	h^{-1}	Constante de degradación del RANK.
k_{21-24}	$6,24 \cdot 10^{-6}$	h^{-1}	Constante de formación del complejo RANK-RANKL.
k_{24-21}	0,112013	h^{-1}	Constante de disociación del complejo RANK-RANKL.
k_{22D}	$2,93273 \cdot 10^{-3}$	h^{-1}	Constante de degradación del RANKL.
k_{23D}	15,8885	h^{-1}	Constante de degradación del OPG.
^a k_{26S}	6,93	h^{-1}	Constante de secreción de Runx2.
k_{27D}	$2,79513 \cdot 10^{-3}$	h^{-1}	Constante de degradación del CREB.
k_{28D}	0,6931	h^{-1}	Constante de degradación del BCL-2.
^c k_{31D}	0,277309	h^{-1}	Constante de nucleación de hidroxiapatita.
^c k_{32D}	$0,146 \cdot 10^{-3}$	h^{-1}	Constante de destrucción de hueso.
^c k_{33-34}	0,658898	h^{-1}	Constante de intercambio de teriparatida del compartimento subcutáneo al LEC.
^c k_{34D}	10,4	h^{-1}	Constante de degradación de la teriparatida.
$\delta_{2,1}$	0,75	-	Fracción de transportadores de calcio que produce la mitad de la movilización máxima del calcio biodisponible en el intestino. Caracteriza la afinidad de los transportadores por el calcio.
α_{10}	0,01	-	Máxima respuesta de secreción de PTH.
$b_{T6,4}$	0,03	-	Sensibilidad al calcio y al calcitriol de los receptores de la glándula PT.
$\delta_{T6,4}$	90	mM	Afinidad al calcio y al calcitriol de los receptores de la glándula PT.
φ_{12-4}	0,107763	-	Fracción de calcio intercambiado de forma activa por los osteoblastos y osteoclastos entre el hueso y el LEC.
φ_{4-12}	0,114376	-	Fracción de calcio intercambiado de forma activa por los osteoblastos y osteoclastos entre el LEC y el hueso.
φ_{5-u}	1,142	mM	Fracción de fosfatos reabsorbidos en el riñón.
φ_{17a}	0,797629	-	Fracción de osteoblastos activos que no se diferencian a osteocitos.
φ_{k17D}	0,313186	-	Fracción de osteoblastos diferenciados que sufren apoptosis.
$\varphi_{28,k17D}$	1,01	-	Fracción de osteoblastos diferenciados que sufren apoptosis bajo el control del Bcl-2.
$\gamma_{4,10}$	0,9	-	Sensibilidad de los receptores de la glándula PT a la concentración de calcio circulante.
$\gamma_{20,21}$	0,151825	-	Parámetro de forma de la función exponencial que relaciona el RANK con el RANKL.

Parámetro	Estimación	Unidades	Descripción
$\alpha_{7,22}$	1,30721	-	Efecto máximo que produce la acción de la PTH circulante sobre la producción de RANKL.
$\gamma_{17,22}$	0,173833	-	Parámetro de forma de la función exponencial que relaciona los osteoblastos con el RANKL.
$\delta_{7,22}$	1,1827585	-	Cantidad de PTH circulante que da lugar a la mitad de la producción máxima de RANKL en los osteoblastos. Caracteriza la afinidad de la producción de RANKL a la PTH.
$\delta_{7,23}$	3,85	mM	Cantidad de PTH circulante que da lugar a la mitad de la producción máxima de OPG en los osteoblastos. Caracteriza la afinidad de la producción de OPG a la PTH.
$\gamma_{24,12-4}$	0,603754	-	Parámetro de forma de la función exponencial que relaciona el complejo RANK-RANKL con el flujo de calcio activo del hueso al LEC.
$\gamma_{17,195}$	0,01113	-	Parámetro de forma de la función exponencial que relaciona los osteoblastos con la producción de TGF- β .
$\gamma_{18,19-20}$	0,5939	-	Parámetro de forma de la función exponencial que relaciona la activación del TGF- β con los osteoclastos.
γ_{19-20}	0,9191	-	Parámetro de forma de la función exponencial que se encarga de la activación del TGF- β .
^c γ_{17-32}	0,0793	-	Parámetro de forma de la función exponencial que relaciona los osteoblastos con el aumento de la BMD.
^c γ_{18-32}	0,0679	-	Parámetro de forma de la función exponencial que relaciona los osteoclastos con la disminución de la BMD.
π_0^c	0,228142	-	Ocupación del receptor TGF- β en la superficie de las células óseas en el instante inicial. Se asume igual para todas ellas.
^b $D(1)$	1,0023	mmol	Cantidad de calcio dietético ingerido al día expresada en horas
$D(3)$	0,4375	mmol	Cantidad de fosfatos de la dieta ingeridos al día expresada en horas
F_3	0,7	-	Biodisponibilidad de fosfatos en el intestino.
GFR	6	L/h	Tasa de filtrado glomerular.
V_{vasc}	14	L	Volumen estimado de líquido extracelular.
V_{ic}	32,3	L	Volumen estimado de líquido intracelular.
V_{bone}	46,4	L	Volumen estimado de hueso.

Tabla 2-3. Estimación de parámetros pertenecientes a funciones hiperbólicas. [4]

Función	Parámetro	Estimación	Función	Parámetro	Estimación
$H_{2,1}$	$\alpha_{2,1}$	0,909359	$H_{20,16}^+$	$\rho_{20,16}$	0,20163738
	$\delta_{2,1}$	0,75		$\alpha_{20,16}$	4,17613738
	$\gamma_{2,1}$	4		^a $\delta_{20,16}$	3,62243329
H_{1-4}	α_{1-4}	0,9	$H_{20,17}^+$	$\gamma_{20,16}$	1,80968
	^a δ_{1-4}	11,88		$\rho_{20,17}$	5,5853E-05
	γ_{1-4}	1		$\alpha_{20,17}$	0,25169185
$H_{6,2}^{\pm}$	$\rho_{6,2}$	0,003	$H_{20,17}^-$	^a $\delta_{20,17}$	1,977E-09
	$\alpha_{6,2}$	0,037		$\gamma_{20,17}$	0,122313
	$\delta_{6,2}$	90		$\rho_{20,17D}$	0,17430688
	$\gamma_{6,2}$	1		$\alpha_{20,17D}$	0,71144258
$H_{6,4}$	$\alpha_{6,4}$	2	$H_{28,17D}$	^a $\delta_{20,17D}$	0,10769663
	$\delta_{6,4}$	90		$\gamma_{20,17D}$	2,92375
	$\gamma_{6,4}$	1		$\alpha_{28,17D}$	0,00039025
H_{4-u}	^a α_{4-u}	6,811	$H_{24,18S}^+$	^a $\delta_{28,17D}$	29,6711555
	δ_{4-u}	1,57322		$\gamma_{28,17D}$	3,816
	γ_{4-u}	1		$\rho_{24,18S}$	0,388267
$H_{7,4-u}$	$\alpha_{7,4-u}$	1,06147	$H_{20,18D}^+$	$\alpha_{24,18S}$	3,544937
	^a $\delta_{7,4-u}$	0,2366595		^a $\delta_{24,18S}$	0,00026336
	$\gamma_{7,4-u}$	1		$\gamma_{24,18S}$	8,53065
$H_{4,10-7}^-$	$\rho_{4,10-7}$	96,25	$H_{22,18D}^-$	$\rho_{20,18D}$	0,20035773
	$\alpha_{4,10-7}$	6249,09		$\alpha_{20,18D}$	2,17495773
	^a $\delta_{4,10-7}$	1,8183142		^a $\delta_{20,18D}$	14,9017917
	$\gamma_{4,10-7}$	11,7387		$\gamma_{20,18D}$	1,0168
$H_{7,9}$	^a $\alpha_{7,9}$	1,90365646	$H_{7,26D}^+$	$\rho_{22,18D}$	0,469779
	$\delta_{7,9}$	1,54865		$\alpha_{22,18D}$	3,80338
	$\gamma_{7,9}$	0,111241		^a $\delta_{22,18D}$	1,3E-05
$H_{5,9}^-$	^b $\rho_{5,9}$	1,02	$H_{7,27S}^+$	$\gamma_{22,18D}$	3,09023
	^a $\alpha_{5,9}$	1,52493		$\rho_{7,26D}$	0,125
	$\delta_{5,9}$	1,3021		^a $\alpha_{7,26D}$	5,125
	$\gamma_{5,9}$	8,25229		$\delta_{7,26D}$	30,0348794
$H_{6,11}^-$	$\rho_{6,11}$	0,9	$H_{18,12-4}$	$\gamma_{7,26D}$	1
	$\alpha_{6,11}$	4,1029		$\rho_{7,27S}$	0,5
	^a $\delta_{6,11}$	68,3805493		^a $\alpha_{7,27S}$	3,89745
	$\gamma_{6,11}$	12,5033		$\delta_{7,27S}$	22,310365
$H_{18,12-4}$	$\alpha_{18,12-4}$	0,543488		$\gamma_{7,27S}$	1
	^a $\delta_{18,12-4}$	0,00542346			
	$\gamma_{18,12-4}$	1,6971			

3 MATERIALES Y MÉTODOS

El objetivo principal de este trabajo, como figura en la introducción del mismo, es continuar desarrollando el modelo creado por M.C. Peterson y M.M. Riggs sobre la homeostasis del calcio y la remodelación ósea [4] con el fin de aproximarlos más a la realidad y prepararlo para futuras iteraciones. Para lograr este objetivo se han tomado dos caminos diferenciados pero complementarios. Por un lado, se ha desarrollado un trabajo puramente matemático y de codificación, partiendo de la programación del modelo en Matlab® llevada a cabo en un trabajo anterior [5] se ha investigado la estabilidad del modelo frente a métodos de resolución de ecuaciones diferenciales explícitos. Por otro, se ha llevado a cabo una parte más centrada en el funcionamiento del organismo, modificando algunas ecuaciones y añadiendo otras.

3.1 Resolución del sistema de ecuaciones diferenciales

El “modelo matemático integrado de homeostasis del calcio y remodelación ósea basado en la fisiología” [4] consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales compuesto por 28 ecuaciones con 28 incógnitas, como se detalló en el apartado anterior, por lo que el método de resolución escogido es determinante para el resultado obtenido. La corrección del modelo y, por tanto, su capacidad para reproducir y predecir diferentes escenarios, así como la respuesta del organismo a diferentes tratamientos, está íntimamente relacionada con la forma en la que se resuelvan las ecuaciones diferenciales. Asimismo, la obtención de una solución estable también depende del método empleado para resolver las ecuaciones y se detallará en la siguiente subsección. Es por estas razones, principalmente, por las que se ha estudiado el comportamiento del sistema frente a diferentes métodos de resolución de ecuaciones diferenciales.

Además de lo anteriormente expuesto existen, al menos, otros dos motivos que justifican la búsqueda de diferentes métodos para resolver las ecuaciones diferenciales de este modelo. Primero, algunas de las modificaciones que se van a realizar en las ecuaciones del sistema en este trabajo requieren la capacidad de acceder en cada paso de integración a las soluciones, no solo del paso anterior, sino también a las obtenidas en pasos anteriores a este. Esto se justificará en la subsección 3.2.2.3 al introducir la fase de mineralización primaria de los huesos en las ecuaciones. Segundo, debido a la naturaleza de las variables, todas ellas concentraciones, cantidades de sustancias o poblaciones celulares, no tiene sentido real que estas adquieran valores negativos. De hecho, tampoco deberían tomar valores por debajo del 5% de sus valores iniciales respectivamente, ya que esto carece de sentido biológico en la práctica totalidad de los casos. Para poder controlar estos dos aspectos en Matlab® es necesario, por tanto, realizar la resolución de las ecuaciones diferenciales mediante métodos implementados por el usuario. Ya que los valores requeridos para ello no son accesibles desde los algoritmos propios del programa, como el ode23s empleado para contrastar los resultados obtenidos mediante los otros métodos aquí propuestos.

3.1.1 Estabilidad del sistema de ecuaciones

A la hora de resolver un sistema de ecuaciones diferenciales empleando métodos numéricos es esencial tener en cuenta la estabilidad del sistema, ya que en un sistema inestable no se podrán alcanzar soluciones fiables al variar estas enormemente con pequeñas variaciones en las condiciones iniciales. En este sentido, el sistema de ecuaciones al que se hace frente en este trabajo supone un reto, pues se trata de un sistema rígido. Esto se debe a que existen variables con evoluciones dinámicas muy dispares, presentando frecuencias naturales muy bajas, como la correspondiente al TGF- β , y otras muy altas, como la evolución de la PTH en el líquido extracelular. A esto hay que añadir la enorme diferencia en los valores de las distintas variables, que en condiciones iniciales llega a ser de 9 órdenes de magnitud entre las variables de mayor y menor valor. En concreto estas variables son el calcio no-IC del hueso, 24900 mmol, y el complejo OPG-RANKL, $8.9133 \cdot 10^{-5}$ [%].

Como consecuencia de lo descrito en el párrafo anterior el sistema se torna fácilmente inestable, dando lugar a indeterminaciones en las ecuaciones de diversas variables de forma simultánea. Para evitar esto es necesario tomar un paso de integración muy pequeño al implementar los métodos de resolución de ecuaciones

diferenciales, esto es especialmente determinante con el uso de métodos explícitos. El empleo de pasos de integración menores supone el aumento de la precisión del método de resolución siempre que este sea convergente. Esto se debe a que se obtiene información en más puntos que son más próximos entre sí y, como consecuencia y a priori, poseerán valores de las derivadas más similares, reduciendo así el error cometido al tomar el valor de la derivada en un punto (método de Euler) como el valor de la derivada en el paso de integración completo. No obstante, el uso de valores pequeños para el paso de integración hará más lenta la resolución del sistema, ya que la presencia de dinámicas de evolución lenta hace que sea necesario simular periodos largos de tiempo para poder apreciar cambios en las variables que las poseen.

Otra forma de paliar las causas de la inestabilidad del sistema es limitando el valor mínimo que pueden tomar las variables, pues cuanto más se aproxime a cero más indeterminaciones aparecerán y mayor será la inestabilidad del sistema. Esta medida no es meramente un recurso matemático, sino que es coherente con la realidad, ya que las variables aquí estudiadas no pueden tomar cualquier valor en el organismo no pudiendo, por ejemplo, tornarse negativas. Más concretamente, en este trabajo se implementa un límite inferior a las variables del 5% de su valor inicial, como se ha mencionado con anterioridad. Esto se debe a que valores por debajo de ese umbral no son realistas en el organismo humano.

Por último, el elemento más determinante en la búsqueda de una solución estable es el método de resolución en sí mismo. De hecho, una forma de definir lo que es un sistema de ecuaciones diferenciales rígido es como aquel en el que los métodos implícitos obtienen mucho mejor rendimiento que los explícitos [9]. Con el fin de comprobar la diferencia en el rendimiento de los dos tipos de métodos, por tanto, se hace uso en este trabajo de los métodos de Euler y trapezoidal, además del algoritmo de tipo ode del propio programa Matlab®.

3.1.2 Ode23s

El programa Matlab® ofrece al usuario una serie de algoritmos diseñados para la resolución de ecuaciones diferenciales y sistemas de ellas. Estos algoritmos están programados para resolver ecuaciones diferenciales del tipo $y' = f(t, y)$ de diferentes formas según el método de resolución (*solver*) escogido, pudiendo contener las ecuaciones matriz de masa. El algoritmo escogido, ode23s, está basado en una fórmula de Rosenbrock modificada de orden 2 [8]. Se trata de un *solver* apto y adecuado para la resolución de ecuaciones diferenciales (o sistemas) rígidos en los que la matriz de masa sea constante, en caso de que exista. Como el modelo estudiado no presenta matriz de masa, este algoritmo funciona correctamente.

De los métodos de resolución empleados es el más preciso y el de mayor rapidez, siendo el tiempo de computación de entre 1-10 segundos sin administración de Teriparatida y de alrededor de un minuto con la administración de 10 dosis de Teriparatida Sin embargo, al usar este algoritmo el usuario pierde el control sobre el paso de integración y el acceso a los valores que se van obteniendo en cada paso de integración, solo siendo estos accesibles una vez finalizada la integración completa del problema. Esta última limitación es suficiente para justificar la necesidad de otro tipo de algoritmos en la resolución del modelo que se plantea en el apartado 3.2 de este mismo trabajo, pues la solución del sistema en cada paso dependerá del sumatorio de las soluciones obtenidas para una variable en diversos pasos previos consecutivos.

3.1.3 Método de Euler

El método de Euler es el más simple de los métodos numéricos de resolución de ecuaciones diferenciales. Se trata de un método de un paso basado en la aproximación de la solución por su tangente en cada paso de integración. El método de Euler fue ideado para resolver problemas de valores iniciales, es decir, problemas del tipo $y' = f(t, y)$ en los que se conoce el valor de y en el punto 0 y se desconoce su valor en el siguiente punto de interés. Es el primero de los métodos explícitos, así llamados porque para llevarlos a cabo solo es necesario conocer la solución de y en el punto anterior.

En este método, en cada punto, se asume razonable aproximar la solución real del problema por un segmento de pendiente constante e igual a la derivada de la función en dicho punto. Es decir, para resolver un problema primero se divide en una serie de N segmentos obteniendo $N+1$ puntos y se aproxima el valor del problema en cada uno de esos puntos. Esto se realiza siguiendo la siguiente sucesión:

$$y_{n+1} = y_n + h \cdot f(t_n, y_n) \quad (3.1)$$

Donde h es la longitud del paso de integración, y_{n+1} es el valor de la aproximación de la variable en el nuevo punto, y_n es el valor de la variable en el punto anterior y $f(t_n, y_n)$ es el valor de la derivada de la función en el punto anterior. Se aprecia fácilmente que basta con conocer el valor de y_n para poder aproximar el de y_{n+1} .

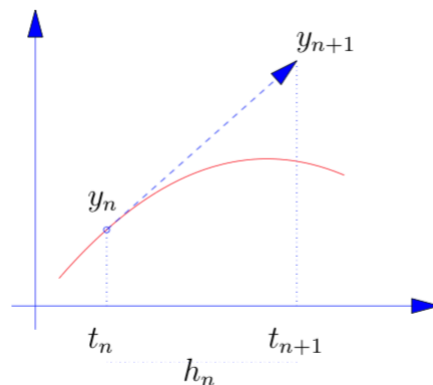


Figura 3.1. Representación gráfica del método de Euler

Observando la figura (3.1) es fácil de reconocer el error cometido al realizar este tipo de aproximación, ya que cualquier solución que no sea una recta en el segmento aproximado diferirá en forma con la solución obtenida mediante este método. Por tanto, se llega a la conclusión de que a mayor curvatura y variación de la solución exacta mayor será el error a igualdad de paso de integración. Sin embargo, también es fácilmente reconocible en la figura el papel fundamental que desempeña el paso de integración, pues cuanto menor sea este más exacta será la aproximación. Tanto es así, que de hacer tender la longitud del paso de integración a cero se obtiene la integración exacta de la función en estudio.

La consecuencia lógica de lo anteriormente expuesto, al caso que aquí se trata, es que, para obtener soluciones primero estables y segundo suficientemente aproximadas a la realidad, se debe emplear un paso de integración considerablemente pequeño. En concreto, el mayor paso de integración que devuelve soluciones aceptables es de un cuarto de hora, lo que puede resultar en largos tiempos de computación al simular largos periodos de tiempo. Para una simulación de un año, de hecho, los tiempos de computación se encuentran en torno a un minuto y medio, variando en función de la inclusión o no de tratamiento con Teriparatida, que ralentiza la simulación.

Sin embargo, como ya se ha mencionado antes y al ser un algoritmo introducido por el usuario este método nos ofrece algunas ventajas. En primer lugar, la simpleza del método permite el uso de un complejo sistema de ecuaciones como el aquí empleado sin la necesidad de diseñar un código muy complicado ni extenso. En segundo, y más importante, el uso de este método permite en cada paso el acceso al usuario a todas las soluciones obtenidas tanto en ese paso como en cualquiera de los previos. Como consecuencia de esto y al contrario de lo que ocurre con la función ode23s se puede imponer una cota inferior a las variables, como se explicó anteriormente, así como usar para la solución de un paso concreto la solución de pasos anteriores (no solo el inmediatamente anterior), lo que se hace necesario para el algoritmo de mineralización. Por último, este método permite una ejecución de tiempo razonable, alrededor de 1 minuto.

3.1.4 Método trapezoidal

En vista a las limitaciones y los problemas que se presentan con el empleo del método de Euler se propone un método alternativo basado en la regla trapezoidal. Se trata de un método multipaso implícito, ya que para obtener el valor de la aproximación de la solución en cada punto no basta con conocer el valor de la solución en el punto anterior. Este método está basado en una regla de integración numérica en la que la integral del intervalo a calcular se aproxima mediante un segmento que pase por los puntos inicial y final de dicho intervalo, esto es, que pase por los puntos $(a, f(a))$ y $(b, f(b))$, donde a y b son los extremos del intervalo y $f(a)$ y $f(b)$ son el valor de la función en cada uno de estos extremos respectivamente. Esto se ve claramente en la figura (3.2).

Para implementar este método se divide el problema en N segmentos, dando lugar a $N+1$ puntos, y se utiliza un proceso iterativo. La regla trapezoidal empleada en la resolución de ecuaciones diferenciales y sistemas de ellos se concreta en la siguiente ecuación:

$$y_{n+1}^{m+1} = y_n + \frac{1}{2}h \cdot (f(t_n, y_n) + f(t_{n+1}, y_{n+1}^m)) \quad (3.2)$$

Donde h representa el paso de integración, $f(t_n, y_n)$ indica el valor de la derivada de la función en el momento t_n en el punto y_n , y es el valor de la variable, los subíndices n hacen referencia a un punto genérico de aquellos en los que ha sido dividido el problema y m representa la iteración.

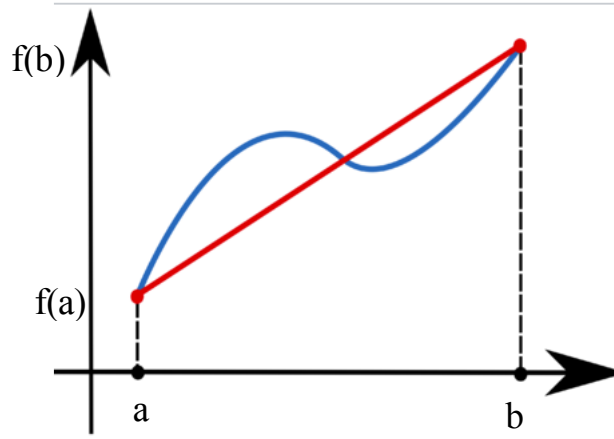


Figura 3.2. Aproximación (rojo) a una curva (azul).

En la ecuación (3.2) figura la incógnita y_{n+1} a ambos lados, lo que implica que su conocimiento es necesario para su obtención, convirtiendo este problema, de forma general, en no lineal y le otorga el carácter de implícito a este método. Para resolver esta ecuación se va a recurrir a un método iterativo en el que se resuelva la ecuación (3.2) hasta que la solución converja. Para esto se debe partir de una primera aproximación y_{n+1}^m , que se actualizará al nuevo valor obtenido tras cada iteración, y resolver la ecuación hasta que el error relativo entre una iteración y la siguiente sea inferior al 1%. Esto se logra mediante la imposición de:

$$\frac{y_j^{m+1} - y_j^m}{y_j^{m+1}} \leq 0.01 \quad \forall j \quad (3.3)$$

En esta ecuación el subíndice j representa el paso dentro del proceso de integración de la ecuación diferencial y el superíndice la iteración correspondiente a la resolución de la ecuación (3.2) para cada paso de integración. Esto significa que, en cada paso de integración, se resolverá la ecuación (3.2) hasta que el error relativo entre una iteración y la siguiente, para todas las variables, sea inferior al 1%, asegurando de esta forma la convergencia de todas las variables y no solo de algunas de ellas, lo que podría suceder si se empleara un promedio en lugar del error de cada variable de forma independiente.

Para poder utilizar de esta forma iterativa el método trapezoidal es necesario fijar una primera aproximación al valor de y_{n+1} , que se emplee para realizar la primer iteración, este valor sería y_{n+1}^0 . Resulta evidente que cuanto más se aproxime al valor real este primer tanteo mayor será la rapidez del algoritmo. En este caso, y con esa idea en mente, esta primera aproximación se obtiene mediante dos pasos del método de Euler de longitud $\frac{1}{2}$ del paso empleado en el método trapezoidal. De esta manera se obtendrá un valor de y_{n+1}^0 que debería ser bastante cercano al que se está buscando, reduciendo así el número de iteraciones necesarias para lograr la convergencia.

Con la inclusión de este método se podrán comparar los rendimientos de ambos tipos de métodos (explícitos e implícitos) en la resolución de este sistema de ecuaciones diferenciales rígido. A priori, se espera un mejor funcionamiento de este último método en comparación con el de Euler, a la par que se solventa el problema que presentaba la función ode23s. Con este algoritmo creado por el usuario se tiene acceso a cada variable en cada paso de integración, presentando así la misma ventaja que el método de Euler. Sin embargo, la mayor complejidad de este método hace más engorroso el código y algo más lenta la simulación, siendo los tiempos de computación del orden de los 8 minutos para simular un año de evolución del organismo. Esto se debe a

distintos factores como el tiempo añadido debido al carácter iterativo de la solución adoptada, que el paso de integración continúa siendo muy pequeño debido al carácter rígido del sistema y que anteriormente a cada proceso iterativo (no a cada iteración) se realizan dos pasos del método de Euler.

3.2 Modelo de intercambio del calcio sistémico

El modelo creado por M.C. Peterson y M.M. Riggs es una herramienta muy amplia, ambiciosa y con un enorme potencial, capaz de recrear numerosos escenarios y predecir la respuesta del organismo a diversos tratamientos. No obstante, no se trata de una herramienta finalizada, sino de una primera aproximación al problema de combinar la remodelación ósea con la homeostasis del calcio, como ya se ha expuesto con anterioridad. Como primer paso en la integración de ambos fenómenos orgánicos se han llevado a cabo diversas simplificaciones susceptibles de ser mejoradas y expandidas. Entre los elementos que pueden ser desarrollados más ampliamente se encuentra el compartimento óseo y, en concreto, las interacciones a las que se encuentra sujeto el calcio dentro de este.

Como se ha señalado en el capítulo anterior existe disparidad entre la literatura de la remodelación ósea y las ecuaciones propuestas por Peterson y Riggs en su modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea. Este trabajo está centrado en aproximar las ecuaciones del modelo de Peterson y Riggs con el conocimiento existente sobre la remodelación ósea en lo que respecta al intercambio de calcio entre los compartimentos vascular y óseo, al intercambio de calcio entre los compartimentos de calcio inmediata y no inmediatamente intercambiable (IC y no-IC) y al proceso de mineralización, particularizado a la fase primaria de la mineralización ósea. Las diferencias entre los modelos, así como las nuevas ecuaciones propuestas, se describen y detallan en las próximas subsecciones.

3.2.1 Intercambio de calcio vascular y óseo

El compartimento vascular se encuentra conectado, y en constante intercambio, con el compartimento óseo en el organismo humano. Esto es así ya que, como se ha explicado en el capítulo 2, el calcio ingerido, y el ya presente en el organismo, debe distribuirse por todo el cuerpo. Esta distribución se lleva a cabo primordialmente por vía vascular, en forma de iones Ca^{2+} , y el sistema óseo no es una excepción. El hueso, por un lado, requiere de suministros de calcio para poder llevar a cabo el proceso de mineralización y, por otro, actúa como reservorio de este mineral para aquellas ocasiones en las que es requerido. Esto está bien documentado y se incluye en el modelo de Peterson y Riggs, sin embargo, la forma en la que se ha llevado a cabo el modelado de esta interacción puede entrar en contradicción con lo que se desprende de modelos de remodelación ósea como el de Pivonka et al. [11].

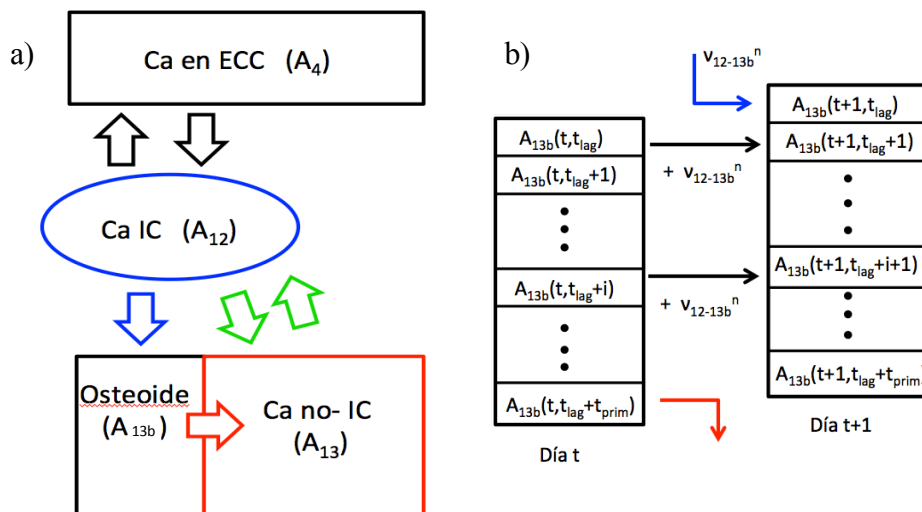


Figura 3.3. a) Modelo simplificado de los intercambios de calcio óseo. b) Detalle de la pila de osteoide donde las flechas azul y roja indican los flujos azul y rojo de la figura 3.3a y las negras la evolución de cada compartimento de la pila (cola FIFO).

Para justificar y facilitar la comprensión de los cambios que se introducen en este apartado 3.2 se incluye la figura (3.3), en la que se muestra un esquema de los intercambios de calcio que tienen lugar en el compartimento óseo y entre este y el compartimento vascular. Se muestran en negro los flujos intercambiados entre el líquido extracelular y el compartimento del calcio inmediatamente intercambiable; en azul el flujo de calcio desde el líquido extracelular hacia el osteoide, correspondiente a la mineralización primaria; en rojo el flujo de calcio que ha finalizado la fase primaria de mineralización, desde el osteoide al compartimento de calcio no inmediatamente intercambiable; y en verde los flujos de calcio que se intercambian entre los compartimentos inmediata y no inmediatamente intercambiables del hueso. Además, se ofrece un esquema que refleja la ley de recurrencia con la que el compartimento de osteoide (A_{13b}), introducido en este trabajo, admite calcio.

Según los modelos y la literatura de remodelación ósea el calcio intercambiado por el compartimento hueso lo hace a través de las BMUs. Esto implica, por un lado, que el Ca^{2+} aportado por la fase mineral del hueso al compartimento vascular se trasvasa por acción de los osteoclastos activos (A_{18}), que disuelven la matriz ósea. Por otro lado, el calcio incorporado en la fase de mineralización desde el compartimento vascular hacia el óseo lo hace usando como vía el osteoide depositado por los osteoblastos activos (A_{17}), desplazando al agua. De esto se desprende que estos intercambios en los que participan las BMUs, flujos verdes en la figura (3.3a), se realizan entre el compartimento de Ca no-IC del hueso y el de Ca IC, ya que estas células actúan directamente sobre la superficie del hueso. Sin embargo, en las ecuaciones del modelo original estas variables no figuran en las ecuaciones diferenciales de dichos compartimentos, sino que lo hacen en los flujos de Ca que van del líquido extracelular al Ca IC y viceversa, flujos negros en la figura (3.3a). De acuerdo con estas ecuaciones los osteoclastos actuarían tomando calcio del compartimento inmediatamente intercambiable para que se transportara al ECC. De la misma forma, la población de osteoblastos activos está incluida en la ecuación del flujo de Ca del ECC al Ca IC, lo que implica que la acción de los OBa recae directamente sobre el calcio inmediatamente intercambiable, aumentando su capacidad de admitir calcio proveniente del torrente sanguíneo. Esto sugiere que el modelo de Peterson y Riggs es susceptible de refinamiento, modificando los flujos de calcio entre los sistemas vascular y óseo de forma que las poblaciones celulares actúen sobre las variables fisiológicamente correspondientes. Para ilustrar las modificaciones concretas que se llevan a cabo se van a comparar las ecuaciones del modelo original de Peterson y Riggs (en azul) con las ecuaciones nuevas ecuaciones propuestas (en negro).

$$v_{12-4} = k_{4-12} \cdot (1 - \varphi_{12-4}) + k_{4-12} \cdot \varphi_{12-4} \cdot H_{18,12-4} \cdot \left[A_{24} \cdot \frac{A_{180}}{A_{240} \cdot A_{18}} \right]^{Y_{24,12-4}} \quad (3.4)$$

$$v_{4-12} = k_{4-12} \cdot \frac{A_4}{A_{40}} \cdot (1 - \varphi_{12-4}) + k_{4-12} \cdot \frac{A_4}{A_{40}} \cdot \varphi_{12-4} \cdot \frac{A_{17}}{A_{170}} \quad (3.5)$$

En estas ecuaciones queda reflejado el efecto de los OBa y los OCa en los flujos de calcio, que no están de acuerdo con lo que se desprende de la literatura sobre la remodelación ósea. Además, se aprecia en la ecuación (3.4) que existe una duplicidad en el efecto de los osteoclastos, que afectan al flujo 12-4 de forma positiva mediante el término sigmoideo $H_{18,12-4}$ y de forma negativa mediante el cociente $\frac{A_{180}}{A_{18}}$. Esto, además de suponer una duplicidad en el efecto causado por los osteoclastos, se contradice con lo que se conoce del funcionamiento de estas células. Los OC ocasionan la liberación del calcio presente en la fase mineral del hueso, por lo que carece de sentido que tengan un efecto negativo en el flujo 12-4, puesto que a mayor concentración de OC, mayor intensidad de la reabsorción ósea y, por tanto, mayor flujo de calcio del hueso al sistema vascular.

Para solventar esta diferencia entre los modelos de homeostasis del calcio y de remodelación ósea se propone replantear estas ecuaciones atendiendo a lo que dictan los modelos de remodelación ósea, ya que estos son los que con más precisión han estudiado los fenómenos a nivel óseo. Por tanto, se han planteado dos ecuaciones que sean compatibles con los modelos de remodelación ósea. Esto implica que los sistemas vascular y óseo deberán estar conectados y sufrir sus flujos (negros en figura 3.3a) los efectos derivados de las variaciones en las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos, pero de forma indirecta. Así, el aumento en la población de OBa deriva en un aumento en el volumen de hueso y esto, a su vez, en la necesidad de mayores cantidades de Ca que habrán de ser provistas mediante el torrente sanguíneo, pero esto será una consecuencia de la necesidad de calcio en los huesos y, como tal, no será aplicada directamente sobre el flujo ECC-hueso. La conclusión

lógica, luego, es que el flujo entre estos dos sistemas está afectado por las necesidades de calcio del organismo en general pero sin una intervención directa de las BMUs, por lo que se puede establecer este flujo como una reacción de equilibrio. Esto significa que el paso de Ca al hueso desde el torrente sanguíneo o viceversa vendrá regulado por la cantidad de calcio en cada uno de estos sistemas. En concreto, los compartimentos conectados, y de cuyas concentraciones de calcio dependerá el flujo, son el calcio presente en la sangre (A_4) y el inmediatamente intercambiable del hueso (A_{12}).

Esta relación de equilibrio asegura que el calcio fluirá en el sentido en el que sea requerido por el organismo, ya que de ser necesario más Ca en el compartimento óseo no-IC, por la mineralización, este será aportado por el Ca IC, descendiendo así la cantidad de Ca en este compartimento y provocando un flujo positivo desde el torrente sanguíneo hacia el Ca IC. Lo mismo ocurrirá en caso de descender el nivel de calcio en líquido extracelular por satisfacer las demandas de otro sistema, el flujo de Ca en este caso será positivo desde el inmediatamente intercambiable hacia el calcio plasmático. Habida cuenta de la idea sobre la que se basan las ecuaciones aquí propuestas, las mismas se concretan en los siguientes términos:

$$v_{12-4} = k_{4-12} \cdot \frac{A_{12}}{A_{120}} \quad (3.6)$$

$$v_{4-12} = k_{4-12} \cdot \frac{A_4}{A_{40}} \quad (3.7)$$

Estas sencillas ecuaciones recogen la relación directa descrita entre los compartimentos vascular y óseo en lo referente al calcio. Se ha optado por normalizar las variables A_{12} y A_4 , respectivamente, por su valor inicial o de equilibrio para facilitar la comprensión de la constante k_{4-12} . Estas ecuaciones constituyen procesos de primer orden en los que se ha respetado el criterio seguido por Peterson y Riggs en lo respectivo a las condiciones iniciales y el intercambio diario de calcio entre estos dos compartimentos, ya que esto está bien documentado y apoyado en la literatura. Como consecuencia de mantener el intercambio diario de calcio en 88 mmol/día en las condiciones de equilibrio inicial y de normalizar la intervención de las variables A_4 y A_{12} (lo que devuelve un valor unitario de los cocientes en condiciones iniciales), la constante de intercambio mantiene su valor original, $k_{4-12}=3.66667$ mmol/h.

Estos dos flujos se incluyen en las ecuaciones correspondientes a la variación de las variables A_4 y A_{12} . La ecuación que describe la evolución del calcio contenido en líquido extracelular no sufre cambio alguno, más allá del causado al modificar los términos que definen los flujos antes explicados. La ecuación del calcio inmediatamente intercambiable, sin embargo, sí que es objeto de mayores modificaciones, que se justifican y detallan en la siguiente sección.

$$\frac{dA_4}{dt} = v_{12-4} - v_{4-12} - v_{4-u} + v_{1-4} \quad (3.8)$$

3.2.2 Compartimento óseo

Como ya se ha comentado en el capítulo 2, el hueso requiere calcio para mantener sus propiedades mecánicas a la par que sirve como reservorio de calcio para cubrir las necesidades del resto del organismo. La consecuencia directa de esto es que el sistema óseo se debe encontrar conectado con los demás sistemas a través del sistema vascular para intercambiar el mineral, como se muestra en la figura (3.3). Este intercambio, no obstante, no se puede realizar de forma ilimitada, ni directamente desde el calcio mineral en forma de hidroxiapatita hacia el plasma sanguíneo, ya que primero debe disolverse el mineral. Para poder contemplar este fenómeno se define en el modelo bajo estudio un compartimento en el hueso, que se sitúa entre la fase mineral ósea y el Ca^{2+} presente en el plasma sanguíneo. Este compartimento es el que ocuparía el calcio inmediatamente intercambiable, como se expone en el capítulo 2 de este trabajo. También existe, además del intercambio debido al papel de reservorio que desempeña el hueso, un intercambio de Ca debido a la remodelación ósea, fenómeno que también ha sido explicado en el capítulo 2.

3.2.2.1 Calcio inmediatamente intercambiable

El compartimento de calcio inmediatamente intercambiable se encuentra conectado con otros tres compartimentos diferentes, con dos de los cuales establece una vía bidireccional de intercambio de calcio y con el otro una vía unidireccional (visible en figura 3.3). Estos compartimentos son el vascular, el no inmediatamente intercambiable y un tercero añadido en este trabajo para introducir el efecto de la fase de mineralización primaria del hueso, que es el osteoide, tejido recién depositado por los osteoblastos y que contiene básicamente colágeno y agua. De los flujos establecidos entre estos compartimentos los establecidos entre el compartimento IC y el vascular han sido descritos en la sección inmediatamente anterior. Por su parte, los intercambios de calcio con los otros compartimentos están determinados por la cantidad de calcio presente en cada uno de ellos además de por las poblaciones celulares de osteoblastos y osteoclastos.

En el modelo desarrollado por M.C. Peterson y M.M. Riggs la ecuación que describe la evolución de la cantidad de calcio almacenada en el hueso con carácter inmediatamente intercambiable es la siguiente:

$$\frac{dA_{12}}{dt} = -v_{12-4} + v_{4-12} + v_{13-12} - v_{12-13} = -v_{12-4} + v_{4-12} + k_{13-12} \cdot A_{13} - k_{12-13} \cdot A_{12} \quad (3.9)$$

En esta ecuación se encuentran representados los flujos de calcio del compartimento Ca IC al ECC (v_{12-4}), del ECC al Ca IC (v_{4-12}), del Ca no-IC al Ca IC (v_{13-12}) y del Ca IC al Ca no-IC (v_{12-13}). Los flujos entre los dos compartimentos óseos (A_{12} y A_{13}) se definen en esta ecuación como un proceso de primer orden, afectado solamente por la cantidad de calcio presente en cada uno de los compartimentos. Sin embargo, como se ha comentado en la sección 3.2.1 este proceso es más complejo. Si bien estos flujos estarán determinados por dichas cantidades de calcio de forma directamente proporcional, también se encuentran sujetos a otros factores externos debido a la presencia de las BMUs.

En el modelo de Peterson y Riggs, por ejemplo, no se tiene en cuenta el efecto de las poblaciones celulares de OB y OC sobre el hueso. Como se muestra en la sección anterior, estas poblaciones se encuentran afectando a las variables sobre las que no actúan biológicamente de forma directa. Parece evidente que, si el papel de los osteoclastos activos es disolver el mineral contenido en el hueso y liberar el calcio, que pasaría a formar parte del Ca IC, debería estar presente en esta ecuación la variable A_{18} , población de OCa. De forma equivalente, debería incluirse el efecto de los osteoblastos que, con su deposición de osteoide, aumentan el volumen del hueso y con ello su capacidad de admitir calcio, provocando un flujo de calcio desde el Ca IC hacia el Ca no-IC. Este último proceso se observará con más detenimiento en la subsección 3.2.2.3, con la inclusión en el modelo del algoritmo de mineralización propuesto por Martínez Reina y cols. [6]. Esto se concreta en la ecuación (3.10).

$$\begin{aligned} \frac{dA_{12}}{dt} &= -v_{12-4} + v_{4-12} + v_{13-12} - v_{12-13} - v_{12-13b} = \\ &= -v_{12-4} + v_{4-12} + k_{13-12} \cdot A_{13} \cdot \frac{A_{18}}{A_{18_0}} - k_{12-13} \cdot H_{13,12-13}^- \cdot A_{12} - A_{12} \cdot \left(1 - \frac{A_{13b}}{A_{13b_{sati}}}\right) \cdot f_{13b} \end{aligned} \quad (3.10)$$

- v_{13-12} . Se incluye la acción de los osteoclastos activos. La población de OCa, encargada de liberar el Ca del hueso para que pase a ser parte del Ca IC y se encuentre en forma útil para su transporte y uso en el resto del organismo, se incluye en el término del flujo 13-12 acompañando a A_{13} . Esto se debe a que el calcio liberado dependerá tanto de la cantidad de OCa como de la propia capacidad del hueso para aportar calcio. Es lógico que, ante el agotamiento del calcio no inmediatamente intercambiable, el flujo de este mineral hacia el compartimento IC se reduzca. Además, el hecho de que estas células actúen sobre la superficie del hueso y, por tanto, directamente sobre el objeto de la variable A_{13} , deja patente que su acción es conjunta y justifica así que se multipliquen ambas variables en el tercer término de la ecuación.
- v_{12-13} . Se introduce el concepto de saturación de calcio durante la fase de mineralización secundaria. El hueso, al disponer de un volumen limitado, no tiene capacidad de acumular calcio indefinidamente. Por esta razón se debe tener en cuenta el calcio presente en el hueso en forma de hidroxiapatita para modelar correctamente el proceso de mineralización. Esto se lleva a cabo mediante la función exponencial $H_{13,12-13}^-$, cuya forma se ha basado en el algoritmo de Martínez Reina y cols. [6], en la subsección 3.2.2.2.

- v_{12-13b} . Se introducen un nuevo término y una nueva variable, el calcio presente en el osteoide (A_{13b}), en el cual se añade el efecto de los osteoblastos activos a través de la variable f_{13b} (volumen de osteoide depositado). Estas células, que depositan el osteoide que más tarde se mineralizará, son las responsables del aumento de la capacidad y la necesidad por parte del hueso de admitir calcio en forma de hidroxapatita. Los OBa depositan osteoide sobre la superficie ósea y en este tejido se lleva a cabo la mineralización primaria. Como se ha explicado en el capítulo 2, la mineralización es un proceso en el que el agua presente en el osteoide se desplaza de forma progresiva por hidroxapatita. Como consecuencia, el flujo de calcio hacia el compartimento no-IC estará condicionado por la población de osteoblastos, pues sin ellos no se deposita el tejido que tiene capacidad de acumular hidroxapatita. La forma de modelar el proceso de mineralización primaria se expondrá en más detalle en la subsección 3.2.2.3, ya que se trata de un problema más complejo.

Los valores de los parámetros k_{12-13} y k_{13-12} se expondrán en la subsección 3.2.2.4.

3.2.2.2 Calcio no inmediatamente intercambiable

En este compartimento se encuentra el calcio que compone el hueso en forma de hidroxapatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$). Se trata del mayor reservorio de este mineral existente en el cuerpo, conteniendo el 99% del calcio corporal, y se encuentra sujeto a un constante proceso de remodelación. Aunque el hueso aparente ser una estructura estática a simple vista, realmente se trata de un tejido dinámico en el que se suceden continuamente los fenómenos de reabsorción y formación ósea. Esto se lleva a cabo por las células óseas y supone que de forma constante los osteoclastos están disolviendo matriz ósea y liberando iones calcio (Ca^{2+}) que pasarán a formar parte del calcio inmediatamente intercambiable, mientras que los osteoblastos se encuentran depositando osteoide, que más tarde se mineralizará tomando el calcio del compartimento IC. A nivel local estos procesos no se dan de forma simultánea en la misma zona del hueso, sino que lo hacen secuencialmente como parte del ciclo de activación, resorción y formación que llevan a cabo las BMUs [12].

La ecuación que modela la evolución del calcio en este compartimento (variable A_{13}) presenta, en el modelo original, los intercambios de calcio entre los compartimentos IC y no-IC como procesos de primer orden. De hecho, esta ecuación representa, sencillamente, una relación de equilibrio:

$$\frac{dA_{13}}{dt} = -k_{13-12} \cdot A_{13} + k_{12-13} \cdot A_{12} \quad (3.11)$$

Sin embargo, al igual que en el caso anterior, sobre este compartimento recaen los efectos de otras variables que no están tenidas en cuenta en esta ecuación. Por ello, se propone una nueva ecuación basada en los modelos de remodelación ósea que describa la evolución de esta variable.

$$\frac{dA_{13}}{dt} = -v_{13-12} + v_{12-13} = -k_{13-12} \cdot \frac{A_{18}}{A_{18_0}} \cdot A_{13} + k_{12-13} \cdot H_{13,12-13}^- \cdot A_{12} \quad (3.12)$$

En primer lugar, se puede observar que los términos de esta ecuación ya aparecían en la (3.10). Es lógico que, por ejemplo, al retirar los osteoclastos calcio de un compartimento y depositarlo en otro estén estos presentes en las ecuaciones de ambos formando parte del mismo término (cuya única diferencia será el signo positivo o negativo que adoptarán). Por tanto, se repiten los términos de la ecuación (3.10) cambiando su signo. Quedan así reflejados en las ecuaciones los flujos de calcio bidireccionales representados en verde en la figura (3.3).

En segundo lugar, se recuerda que el proceso de mineralización ósea consta de tres fases: un retardo, una fase lineal llamada primaria y una fase de saturación denominada secundaria. Como esto ya ha sido explicado en la sección 2.1.2, aquí se hará hincapié solamente en la fase secundaria, que viene descrita por el término v_{12-13} de esta ecuación. La fase secundaria representa la saturación del calcio en hueso, es decir, la evolución de la admisión del calcio en un tejido en el que ya hay una concentración considerable de este mineral. La mineralización se seguirá produciendo, como en la fase anterior, tomando el calcio presente en el compartimento inmediatamente intercambiable del hueso y depositándolo en el osteoide (esto justifica la presencia de A_{12} en este término), aunque este ya tendrá menos capacidad de admitir calcio. No resulta inconveniente recordar que la deposición de calcio en el tejido nuevo se realiza mediante el crecimiento de cristales de hidroxapatita que desplazan progresivamente al agua contenida en este tejido, ya que así queda más clara la razón de esa saturación de calcio en el osteoide. Como toda saturación, este no es un proceso

lineal sino que sigue una progresión exponencial en la que, a mayor contenido de mineral en el hueso menos capacidad de admisión presenta este. Este fenómeno queda reflejado en el artículo publicado por Martínez Reina y cols. [6] y descrito por la ecuación del volumen específico de mineral en el hueso (ecuación 2.1) para tiempos superiores a $t_{lag}+t_{prim}$, donde t_{lag} indica el tiempo de retardo de la fase de mineralización y t_{prim} la duración de la fase de mineralización primaria (fijados en este trabajo en 10 días y 5 días respectivamente).

$$v_m = \begin{cases} 0 & \text{si } t \leq t_{lag} \\ v_{prim} \cdot \frac{t-t_{lag}}{t_{prim}} & \text{si } t_{lag} < t \leq t_{lag} + t_{prim} \\ v_{max} - (v_{max} - v_{prim}) \cdot e^{-k \cdot (t-t_{lag}-t_{prim})} & \text{si } t_{lag} + t_{prim} < t \end{cases} \quad (2.1)^*$$

Esto se implementa en la ecuación (3.12) mediante el término exponencial denotado por $H_{13,12-13}^-$, que siguiendo el criterio de símbolos presente en el modelo de Peterson y Riggs denota el efecto que tiene la variable A_{13} en el flujo de calcio desde el compartimento IC hacia el no-IC. Este término tiene una forma tal que, a mayor presencia de calcio en el compartimento no-IC (A_{13}) menor es el valor devuelto por la función. Esto se concreta de la siguiente forma:

$$H_{13,12-13}^- = \alpha_{13,12-13}^- - \frac{(\alpha_{13,12-13}^- - \rho_{13,12-13}^-) \cdot A_{13}^{\gamma_{13,12-13}^-}}{\delta_{13,12-13}^{\gamma_{13,12-13}^-} + A_{13}^{\gamma_{13,12-13}^-}} \quad (3.13)$$

Donde los parámetros poseen las definiciones que de ellos se dieron en la sección 2.2.1.

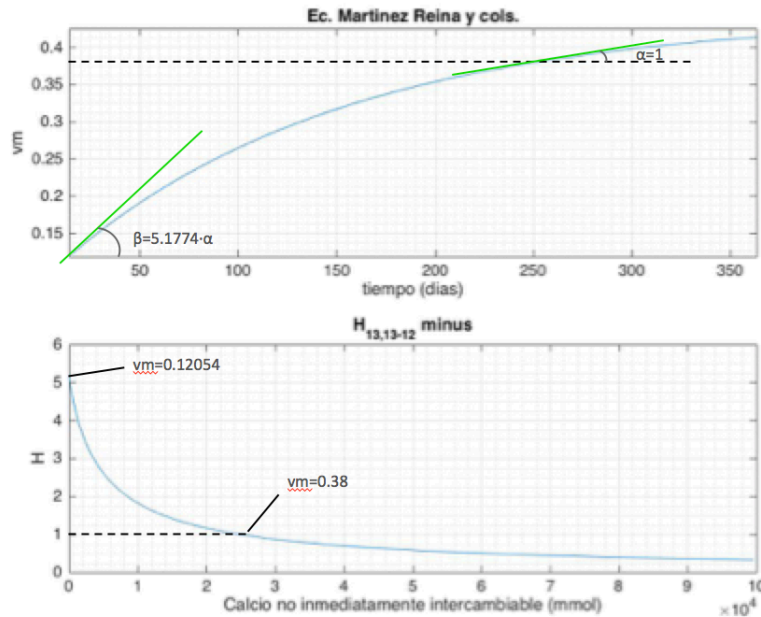


Figura 3.4. Comparación de la ecuación propuesta por Martínez Reina y cols. [6] (superior) con la forma de la función exponencial $H_{13,12-13}^-$ (inferior).

Para establecer los valores de estos parámetros se han llevado a cabo dos hipótesis que simplifiquen el modelo. Primero, se considera que la ecuación (2.1) marca la evolución de la saturación del calcio en hueso para un nivel de calcio disponible dado. Esto es razonable ya que esta variable no se encuentra afectando a la ecuación. Por tanto, si el término $H_{13,12-13}^-$ es el que determina el ritmo de aceptación de calcio en el hueso para una cantidad de Ca IC dada, es razonable asumir que puede ser descrito como la derivada de la ecuación (2.1). Segundo, se impone que el valor de la función $H_{13,12-13}^-$ sea unitario en las condiciones iniciales, por simplicidad, y se calculan sus parámetros en base a este valor. Tercero, se asume razonable que el contenido inicial de calcio en el hueso sea elevado, ya que en la situación de equilibrio homeostático en la que se encuentra inicialmente el sistema la intensidad de remodelación ósea es reducida (10% del hueso total

remodelado al año [14]). Por tanto, si se fija el máximo valor para $v_m=0.442$ (adimensional), se asume razonable que el volumen específico de mineral en hueso en condiciones iniciales sea $v_m=0.38$. Atendiendo a estas hipótesis, la ecuación (2.1) se relacionaría con el término $H_{13,12-13}^-$ de la forma que se indica en la figura (3.4).

La relación mostrada en la figura (3.4) indica que el valor que toma la pendiente de la curva (3.4 superior) para cada valor del volumen específico de mineral en el hueso v_m se corresponde con el valor que devuelve la función $H_{13,12-13}^-$ para la cantidad de calcio contenido en hueso correspondiente a dicho volumen específico. En base a esta relación se pueden obtener los valores de los parámetros de $H_{13,12-13}^-$.

El primer parámetro que se puede fijar, ya que se obtiene directamente, es la respuesta mínima, que será nula cuando se alcance la saturación total, pues se dejará de admitir calcio en el hueso y por tanto $\rho_{13,12-13}^- = 0$. La respuesta máxima, por su parte, se obtiene en referencia al valor inicial asignado. Como se ve en la figura (3.4) la pendiente de la curva superior es 5.1774 veces mayor en su inicio, donde se encuentra la pendiente más pronunciada, que en las condiciones iniciales, por lo que, al haber fijado $H_{13,12-13}^-(0) = 1$, la respuesta máxima será $H_{13,12-13}^-(máx.) = 5.1774$ haciendo que $\alpha_{13,12-13}^- = 5.1774$. Los dos parámetros que restan por definir se obtienen a través de un sistema de ecuaciones con dos incógnitas en el que se emplea la ecuación (3.13) en el punto $A_{13}(0)$ y en otro punto arbitrario, por ejemplo $A_{13}(0) \cdot 5\%$. Para ello se obtiene el valor de $H_{13,12-13}^-(A_{13}(0) \cdot 0.05) = 4.9685$ haciendo uso de la derivada de la ecuación 2.1 y comparando su valor con el de referencia, lo que significa que el ritmo de admisión de calcio con un 5% del calcio inicial en hueso es unas 5 veces superior al ritmo en el instante inicial. De este sistema de ecuaciones se extrae que $\alpha_{13,12-13}^- = 1.5352$ y $\delta_{13,12-13} = 9811.692$, quedando así totalmente definida la función $H_{13,12-13}^-$. Se hace notar que no se añade el superíndice $-$ al término δ para evitar confusiones con el signo del exponente.

De esta forma, la mineralización secundaria se implementa en este modelo mediante un término directamente dependiente de la cantidad de calcio inmediatamente intercambiable disponible y exponencialmente dependiente de la cantidad de calcio no inmediatamente intercambiable ya existente. Se consigue así una descripción de esta fase del proceso más acorde a la literatura que la anteriormente existente, en la que el flujo de calcio que ingresa al hueso está limitado por la capacidad del tejido de mineralizarse, así como por el calcio disponible para ello.

Tan solo queda por aclarar la interacción entre el compartimento no-IC y el nuevo compartimento (flecha roja en la figura 3.3), pues esta no se encuentra incluida en la ecuación (3.13) como se puede observar. Esta interacción no se realiza en forma de flujo sino que ocurre de forma abrupta en cada paso de integración. Esto significa que, en cada paso de integración, tras resolver el sistema de ecuaciones diferenciales deberá resolverse la ecuación (3.14).

$$A_{13i+1} = A_{13i} + \frac{dA_{13}}{dt} \cdot h + A_{13bi-(t_{lag}+t_{prim})} \quad (3.14)$$

3.2.2.3 Fase de mineralización primaria

La introducción del proceso de mineralización ha resultado ser una tarea nada trivial, de hecho es un problema que se ha resuelto de forma parcial y se presta a futuras mejoras. De hecho, la complejidad del algoritmo de mineralización primaria es la principal razón por la que se requiere emplear un método de resolución de ecuaciones diferenciales construido por el usuario, en el que se guarde la solución de una serie de pasos de integración anteriores y que impide el uso de los integradores de Matlab®, por ejemplo. En esta subsección se procederá a describir brevemente cómo ocurre la fase inicial del proceso de mineralización que se conoce como fase primaria; a desarrollar a partir de estas bases una serie de ecuaciones; a establecer las condiciones iniciales de las variables de nueva creación y a obtener los valores de los parámetros a partir de ellos. Esto será llevado a cabo partiendo de la ecuación de mineralización primaria propuesta por Martínez Reina y cols.[6].

La fase de mineralización primaria es la parte del proceso que comienza tras el periodo de retardo, una serie de días en los que el osteoide depositado por los osteoblastos activos se prepara para la admisión de calcio. Esta fase es en la que el calcio comienza a depositarse, formando cristales, en el seno de un tejido hasta el momento compuesto únicamente por agua y tejido orgánico (principalmente colágeno) [13]. Es consecuencia de esta ausencia de calcio que, durante esta fase, el ritmo de admisión sea elevado. Esto se mantiene durante un corto periodo de tiempo hasta que el tejido alcanza una concentración de calcio (denominada de saturación) que es

suficientemente elevada para comenzar a ralentizar el proceso. Esta fase dura apenas unos días debido a la velocidad con la que el calcio cristaliza en la fase acuosa del tejido. Al alcanzarse la concentración de saturación, el tejido entra en la fase de mineralización secundaria, que ya ha sido explicada anteriormente.

De lo expuesto en el párrafo anterior se concluye que la fase de mineralización primaria, y más concretamente el calcio depositado en el hueso durante esta fase, depende de varios factores. En primer lugar, más cantidad de calcio se depositará en el hueso cuanto más tejido nuevo se produzca, por lo que los osteoblastos tendrán un efecto directo y positivo. En segundo lugar, el proceso de mineralización presenta un valor de saturación ($A_{13b_{sat}}$), así que la admisión de calcio está acotada por este valor y dependerá del estado del tejido en cada momento. Y, por último, el hecho de aceptar calcio, que ha de provenir de otro compartimento (flecha azul en la figura 3.3), se traduce en la dependencia de este proceso en la disponibilidad del mineral en el compartimento de origen (A_{12}).

Considerando todo lo hasta ahora expuesto se ha llegado a la conclusión de que la mejor manera de implementar esta fase de mineralización en el modelo es añadiendo un nuevo compartimento. Este presentará las características descritas y se relacionará con el Ca no-IC de forma diferente al resto de interacciones intercompartimentales, es decir, a través de la ecuación (3.14) en lugar de mediante un flujo. La decisión de añadir una variable más al modelo, denominada A_{13b} para dejar patente que se trata solo de una escisión de la variable A_{13} , se debe a las especiales características que debe poseer esta porción del calcio óseo, ya que debe poder reproducir el comportamiento de la pila de osteoide de la figura (3.3b). Para evitar confusión se aclara que la variable A_{13b} contiene la cantidad de calcio no-IC contenido en tejido que se encuentra en fase de mineralización primaria.

Todo lo anterior se concreta en la siguiente ecuación, que determina el ritmo de admisión de calcio en el tejido de nueva formación:

$$\frac{dA_{13b}}{dt} = A_{12} \cdot \left(1 - \frac{A_{13b}}{A_{13b_{sat}}}\right) \cdot f_{13b} \quad (3.15)$$

Donde f_{13b} representa el volumen de osteoide que fue depositado entre los t_{lag} y $t_{lag}+t_{prim}$ días anteriores al instante de resolución y viene descrito por la ecuación:

$$f_{13b} = \sum_{i=t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} f_{13b_i} \quad (3.16)$$

En la que f_{13b_i} representa el volumen de osteoide depositado por los osteoblastos cada uno de esos días y se obtiene mediante la ecuación:

$$f_{13b_i} = k_{13b} \cdot h \cdot \frac{A_{17_i}}{A_{17_0}} \quad (3.17)$$

Donde h representa el paso de integración.

Antes de continuar es conveniente centrar la atención en la notación, que incluye subíndices que hasta el momento no han sido empleados. El subíndice i hace referencia al paso de integración en el que se encuentra el algoritmo, o lo que es lo mismo al momento de resolución de cada paso del problema. Las variables que presentan subíndice i , por tanto, serán aquellas en las que el día es relevante, y cuando aparezcan sin dicho subíndice significará que se trata de un sumatorio, pero esto se especificará en todos los casos.

Las razones para la introducción de la nueva notación se encuentran en la figura (3.3b), donde se observa la necesidad de identificar el momento de formación de cada compartimento de la pila. Esto se debe a la forma de introducir la fase de mineralización primaria que se basa en que, como ilustra la figura, en cada paso de integración el calcio del compartimento i pasa al $i+1$ y el del compartimento $t_{lag}+t_{prim}$ pasa de A_{13b} a A_{13} , con un incremento en la cantidad de calcio determinado por la ecuación (3.15). Esto, además, es lo que justifica el empleo de los métodos de integración de Euler y trapezoidal.

Sobre las ecuaciones interesa también hacer algunos comentarios. El volumen de osteoide producido en cada

paso de integración (f_{13bi}) será directamente proporcional a la cantidad de osteoblastos que existan en ese momento, ya que son estos los encargados de la deposición de este tejido, y a la duración del paso de integración, pues los OBa estarán depositando el tejido durante ese tiempo. Sin embargo, y como se ha indicado ya, el volumen de osteoide que se empleará en la resolución de la ecuación (3.15) en cada paso de integración i no será el producido ese día, sino el conjunto de los volúmenes de osteoide que se depositaron en el hueso entre t_{lag} y $t_{lag}+t_{prim}$ días antes de dicho paso. Esto es, que los volúmenes de interés en cada paso son aquellos que se encuentran en fase de mineralización primaria, lo que queda reflejado en la ecuación (3.16). Además, se incluye en la ecuación (3.17) una constante de proporcionalidad k_{13b} . Este parámetro contiene información sobre el volumen de osteoide que cada osteoblasto es capaz de producir y de la constante de intercambio entre A_{12} y A_{13b} . Esta decisión se toma porque la ecuación (3.16) está incluida dentro del único término de la ecuación (3.15), por lo que se pueden combinar ambas constantes sobre las que no se tienen datos provenientes de la literatura y que se pueden determinar ambas conjuntamente resolviendo las ecuaciones en condiciones de equilibrio.

Por otro lado, en la ecuación (3.15) aparece un término que también merece atención. Se trata del valor de saturación de calcio en el osteoide A_{13bsat} , que marca el ritmo de admisión de calcio en el tejido nuevo. La introducción de este valor asegura que una vez alcanzado el valor de saturación en el osteoide no se continúe admitiendo calcio a un ritmo tan elevado. De hecho, con esta ecuación al alcanzar el valor de saturación se anula la acumulación de calcio en el tejido nuevo, que continuará admitiendo calcio a un ritmo menor cuando pase a la fase secundaria de mineralización. En este término es necesario dirigir la atención a dos aspectos relevantes, el primero es el hecho de que el valor de saturación es diferente en cada paso de integración y el segundo es la ausencia de subíndice i en el numerador A_{13b} .

La naturaleza variable del valor de saturación A_{13bsat} se debe a la definición de las variables que contienen la información del calcio en el hueso, no como concentraciones, sino como cantidad de calcio expresada en mmol. Mientras que la concentración de saturación permanecerá siempre constante, la cantidad de calcio necesaria para alcanzar esta concentración será mayor cuanto mayor sea el volumen de tejido existente. Como consecuencia, el valor de saturación dependerá del volumen de osteoide que esté admitiendo Ca y, en última instancia, de los OBa existentes en los días comprendidos entre los t_{lag} días y $t_{lag}+t_{prim}$ días anteriores al paso de integración. Teniendo esto en cuenta, se puede determinar el valor de la variable A_{13bsat} en cada paso mediante una relación directa entre los volúmenes considerados en el paso inicial y el paso i , empleando como constante de proporcionalidad el valor de saturación inicial. Es decir:

$$A_{13bsat} = \frac{v_{13b} \cdot A_{13bsat0}}{v_{13b0}} \quad (3.18)$$

Para poder usar esta ecuación es necesario definir primero los valores que fijan las condiciones iniciales. El volumen de osteoide en fase de mineralización primaria en el instante inicial se obtiene mediante la consideración de que la simulación parte de un estado de equilibrio, por lo que se puede evaluar la ecuación (3.17) tomando el valor de A_{17i} igual al de A_{170} durante todos los días correspondientes a la fase primaria. Esto se debe a que, como se parte de un estado de equilibrio homeostático, el valor de las variables es extrapolable hacia atrás pues por la definición del estado de equilibrio este valor no se verá modificado. La consecuencia de esta consideración es que la ecuación (3.18) se simplifica del siguiente modo:

$$\begin{aligned} A_{13bsat} &= \frac{\sum_{i=t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} v_{13bi} \cdot A_{13bsat0}}{\sum_{i=t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} v_{13b0}} = \frac{\left(\sum_{i=t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} k_{13b} \cdot h \cdot \frac{A_{17i}}{A_{170}} \right) \cdot A_{13bsat0}}{\sum_{i=t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} k_{13b} \cdot h \cdot \frac{A_{17i}}{A_{170}}} \\ &= \frac{\left(\frac{k_{13b}}{A_{170}} \right) \cdot \left(\sum_{i=t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} h \cdot A_{17i} \right) \cdot A_{13bsat0}}{k_{13b} \cdot \sum_{i=t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} h} = \frac{\left(\sum_{i=t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} h \cdot A_{17i} \right) \cdot A_{13bsat0}}{t_{prim} \cdot h \cdot A_{170}} \end{aligned}$$

$$= \frac{\left(\sum_{i=t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} A_{17i} \right) \cdot A_{13b_{sat}0}}{t_{prim} \cdot A_{170}} \quad (3.19)$$

La ecuación (3.19) queda así tras realizar la simplificación de los términos constantes repetidos en numerador y denominador, dejando patente que para la obtención del valor de saturación del osteoide solo es necesario conocer las condiciones iniciales y las poblaciones de OBa de interés. Además, se ha considerado el paso de integración h constante para poder simplificarlo, pues de ser este variable los sumatorios de numerador y denominador quedarían como en el tercer paso del desarrollo anterior. En cuanto al valor inicial de saturación, $A_{13b_{sat}0}$, la incógnita restante de esta ecuación ya que A_{17i} se resuelve en cada paso, se calcula de acuerdo a las siguientes hipótesis: el tejido óseo recién formado (el que se encuentra aún en fase de mineralización primaria) representa una pequeña porción del tejido óseo total del cuerpo, de hecho no se sustituye más del 10% del hueso total en un año en condiciones normales [14]; se recuerda que se asume que el tejido óseo en el instante inicial presenta un volumen específico de mineral v_m de 0.38 (el máximo posible es igual a 0.442).

Atendiendo al párrafo anterior, si en el instante inicial la cantidad de calcio en el compartimento no-IC del hueso es de 24900 mmol, con un volumen específico de mineral de 0.38, el tejido nuevo, que debe representar la 365 parte del 10% (0.027%) sustituido anualmente, poseería 6.82 mmol de Ca en las mismas condiciones de mineralización. Esta cantidad de calcio sería la presente en un compartimento de la pila de osteoide, producido durante un día, con un $v_m=0.38$. Por tanto, y sabiendo que el volumen específico de mineral debe ser proporcional al calcio presente en el hueso, ya que $v_m = \frac{V_m}{V_b}$ (volumen de mineral dividido entre volumen de hueso), se puede aplicar una regla directa para obtener el valor de la saturación en el instante inicial en cada compartimento de la pila, teniendo en cuenta que el volumen específico de mineral al final de la fase primaria es $v_m=0.12053$. Esto es, que el calcio de saturación de cada compartimento (diario) de la pila es 2.163 mmol. Definiendo el valor de saturación como la cantidad máxima admisible de calcio en la pila, se tiene que $A_{13b_{sat}0} = 2.163 \cdot C \text{ mmol}$, donde C representa el número de compartimentos de la pila y dependerá del paso de integración definido. En caso de tomar $h=1$ día, como se ha escogido al establecer los compartimentos diarios, $C=5$ compartimentos y $A_{13b_{sat}0} = 10.815 \text{ mmol}$. Quedando con esto definido $A_{13b_{sat}0}$ y $A_{13b_{sat}}$ en cada paso de integración a través de la ecuación (3.18). Se ha de tener en cuenta que la definición del valor de saturación en cada compartimento depende del volumen del que conste dicho compartimento, por lo que la elección de un paso de integración u otro modifica la $A_{13b_{sat}0_i}$, saturación de cada compartimento.

Si bien la variable de saturación ya ha quedado bien definida, aún queda un aspecto sin mencionar sobre el término de saturación. Este aspecto es que la variable A_{13b} representa el sumatorio $\sum_{t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} A_{13b_i}$. Donde A_{13b_i} representa el calcio contenido en cada compartimento de la pila de osteoide. De aquí se extrae que para la evaluación del nivel de saturación en el que se encuentra el osteoide se considera que este tejido se comporta como un conjunto, de forma que no se evalúa la saturación de cada compartimento de la pila sino de la suma de ellos. Esto es coherente con la definición del valor inicial de $A_{13b_{sat}0}$, que se obtiene aplicando a todo el volumen en fase de mineralización primaria la hipótesis del valor específico de mineral alcanzado en saturación, $v_m = 0.12053$.

La forma en la que se lleva a cabo la transición de calcio del compartimento A_{13b} al A_{13} , descrita por la ecuación (3.14), supone una limitación en el modelo, puesto que el elemento de la pila que pasa a formar parte del Ca no-IC puede no haber alcanzado el nivel de calcio requerido para haber terminado la fase primaria de mineralización. La razón es que el cambio de compartimento se hace por el momento de formación y no por la presencia de calcio en el compartimento. Sin embargo, se estima que será asumible el error que pueda cometerse por esta simplificación porque se podrá ver compensado al seguir mineralizando en la fase secundaria.

3.2.2.4 Condiciones iniciales

Hasta el momento se ha desgranado todo lo referente a las ecuaciones añadidas y modificadas al modelo de Peterson y Riggs en este trabajo salvo los valores de los parámetros y las condiciones iniciales de las variables. Sin el conocimiento de estos valores se hace imposible la resolución del problema, que se recuerda se trata de

un problema de valores iniciales. Antes de comenzar, se procede a realizar un recordatorio de los parámetros y condiciones iniciales que sí han sido ya expuestas. Estos han sido el parámetro k_{4-12} , que mantiene su valor del modelo original al no alterar la hipótesis de intercambio diario entre sistema vascular y hueso (88 mmol/día); el valor inicial de saturación de calcio en osteoide, que se ha obtenido en la subsección anterior y se ha fijado en 631.831 mmol; y los parámetros del término exponencial $H_{13,12-13}^-$ que han sido detallados en la subsección 3.2.2.2. Es importante recordarlos, además, porque estos valores serán empleados para la obtención de los demás parámetros.

Para calcular los parámetros restantes se hará uso de las ecuaciones (3.10), (3.12) y (3.14) en condiciones iniciales. Además, será necesario realizar algunas hipótesis que se detallarán y justificarán a medida que se empleen. Para empezar, se parte de una situación de equilibrio homeostático en la que, por tanto, se impone que las variables mantengan constante su valor, significando esto que las derivadas temporales de algunas ecuaciones serán nulas. En teoría todas las derivadas deberían ser nulas pero no es así porque la derivada de A_{13} (ver ecuación (3.12)) no lo es y habrá de tomar un valor no nulo como consecuencia de la ecuación (3.14). Teniendo esto en cuenta se puede proceder a la obtención de los valores de los parámetros.

Comenzando con la ecuación (3.10), si se imponen en estas las condiciones iniciales se llega a una expresión con tres incógnitas que serán k_{12-13} , k_{13-12} y k_{13b} , esta última a través del término v_{13b0} .

$$0 = -v_{12-40} + v_{4-120} + k_{13-12} \cdot A_{130} \cdot \frac{A_{180}}{A_{180}} - k_{12-13} \cdot H_{13,12-130}^- \cdot A_{120} - A_{120} \cdot \left(1 - \frac{A_{13b0}}{A_{13bsat0}}\right) \cdot v_{13b0} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow 0 = k_{13-12} \cdot A_{130} - k_{12-13} \cdot A_{120} - \frac{1}{2} \cdot A_{120} \cdot v_{13b0} \quad (3.20)$$

El paso de la ecuación original a la (3.20) se lleva a cabo mediante sencillas operaciones de simplificación y el uso de algunas suposiciones. Se anulan los dos primeros términos entre sí ya que en condiciones iniciales ambos equivalen a k_{4-12} . El término exponencial $H_{13,12-130}^-$ es también de valor unitario en condiciones iniciales, como se expuso al fijar sus parámetros. En el último término, correspondiente al flujo de calcio del compartimento IC al osteoide, el paréntesis devuelve un valor de 1/2. Esto último es consecuencia directa de la hipótesis empleada para el valor inicial de la variable A_{13b} . Se considera que, en las condiciones de equilibrio estable en las que se encuentra el sistema inicialmente es razonable asumir que el conjunto del tejido de nueva formación posea un nivel de saturación medio, haciendo por tanto que $A_{13b0} = \frac{1}{2} \cdot A_{13bsat0}$. Esta hipótesis se basa en la idea de que en condiciones iniciales la fase de mineralización primaria será completa, lo que derivaría en un estado de la pila en el que el compartimento más antiguo tendría la cantidad de calcio de saturación y el más reciente estaría vacío con una distribución lineal que daría un valor de calcio global de un medio del de saturación.

La ecuación (3.14), particularizada en las condiciones iniciales, devuelve el valor que adquiere la derivada temporal de la variable A_{13b} en condiciones de equilibrio.

$$A_{13_1} = A_{13_0} + \frac{dA_{13_0}}{dt} \cdot h + A_{13b-(t_{lag}+t_{prim})} \Rightarrow \left. \frac{dA_{13b}}{dt} \right|_0 = -\frac{A_{13bsat0i}}{h} \quad (3.21)$$

Se comienza por simplificar los términos A_{13_1} y A_{13_2} entre sí, ya que la condición de equilibrio impone que los valores de las variables se mantengan constantes en el estado inicial. Para llegar a este resultado se ha de aceptar la hipótesis de que, en las condiciones iniciales, el paso del compartimento más antiguo de la pila de calcio en fase de mineralización primaria al compartimento de calcio no-IC tiene lugar en condiciones de saturación. Es razonable asumir que en un equilibrio estable la fase de mineralización primaria se realice sin problemas, llegando a la máxima mineralización posible. Esto se refleja en la ecuación con el término $A_{13bsat0}$, que contabiliza el calcio de saturación de un compartimento de la pila.

Se hace notar que en este caso se ha empleado un paso de integración $h = 1$ hora (que se mantendrá para el resto de condiciones iniciales) y, por tanto, una pila dividida en $C = 120$ compartimentos, que se obtiene de dividir el tiempo de duración de la fase de mineralización primaria (5 días) en horas.

Una vez hallado el valor de la derivada temporal de la variable A_{13} en el instante inicial se puede proceder a imponer las condiciones iniciales a la ecuación (3.13).

$$\begin{aligned}
-\frac{A_{13b_{sat}0i}}{h} &= -k_{13-12} \cdot \frac{A_{180}}{A_{180}} \cdot A_{130} + k_{12-13} \cdot H_{13,12-130}^- \cdot A_{120} \\
-\frac{A_{13b_{sat}0i}}{h} &= -k_{13-12} \cdot A_{130} + k_{12-13} \cdot A_{120}
\end{aligned} \tag{3.22}$$

Las sencillas simplificaciones que llevan de una ecuación a otra son las mismas que se necesitan para obtener la ecuación (3.20). De hecho, las ecuaciones (3.20) y (3.22) se pueden combinar linealmente entre sí resultando en la siguiente conclusión:

$$\frac{A_{13b_{sat}0i}}{h} = \frac{1}{2} \cdot A_{120} \cdot \sum_{t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} v_{13b0} \tag{3.23}$$

Para la resolución de esta ecuación se introduce la definición del volumen de osteoide particularizado en el instante inicial. A continuación se ofrece la definición empleada.

$$v_{13b0} = \sum_{t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} k_{13b} \cdot h \cdot \frac{A_{170}}{A_{170}} \Rightarrow v_{13b0} = \sum_{t_{lag}}^{t_{lag}+t_{prim}} k_{13b} \cdot h = C \cdot k_{13b} \cdot h \tag{3.24}$$

De donde se extrae que:

$$(3.23) \Rightarrow \frac{2 \cdot A_{13b_{sat}0i}}{1 \cdot A_{120} \cdot C \cdot 1} = k_{13b} \Rightarrow k_{13b} = 1.5026 \cdot 10^{-5} h^{-1} \tag{3.25}$$

Se hace notar que para distintas combinaciones de paso de integración y número de compartimentos se obtienen distintos valores del parámetros k_{13b} . Esto es razonable dado que cuanto mayores sean los compartimentos, y menos compartimentos existan como consecuencia, más cantidad de calcio se intercambiará cada día entre A_{13b} y A_{13} , aumentando esto también la demanda de calcio a A_{12} por parte del compartimento 13b.

Los valores iniciales de las variables que ya existían en el modelo de Peterson y Riggs, como A_{12} y A_{13} se han mantenido iguales que en el modelo original, ya que el estudio de estos autores estaba bien fundamentado en la literatura para el establecimiento de estos valores.

Una vez definido el parámetro k_{13b} tan solo queda dar valores a los parámetros k_{13-12} y k_{12-13} para dejar definido completamente el nuevo modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea. Estos dos parámetros, sin embargo, no pueden ser obtenidos a partir de las ecuaciones aquí presentadas debido a que las ecuaciones (3.20) y (3.22) son la misma, dejándonos esto una ecuación con dos incógnitas. Para solventar este problema se ha decidido mantener el valor del parámetro k_{12-13} igual al del modelo inicial ($k_{12-13}=6.08481 \cdot 10^{-3} h^{-1}$) y calcular el del otro parámetro a partir de este mediante el uso de la ecuación (3.22). Esto es:

$$k_{13-12} = \frac{\frac{A_{13b_{sat}0i}}{h} + k_{12-13} \cdot A_{120}}{A_{130}} \Rightarrow k_{13-12} = 2.8051 \cdot 10^{-5} h^{-1} \tag{3.26}$$

Para facilitar el uso del modelo así como la comprensión del documento se presentan a continuación los parámetros empleados en el nuevo modelo con sus valores. Los parámetros no incluidos en la tabla siguiente son aquellos que no han sido modificados y que no aparecen de forma explícita en las ecuaciones de esta sección.

Tabla 3-1 Estimaciones de parámetros

Parámetro	Valor	Unidades	Descripción
k_{4-12}	3.66667	mmol/h	Velocidad de intercambio de calcio entre el líquido extracelular y el Ca IC
k_{12-13}	$6.08481 \cdot 10^{-3}$	h^{-1}	Constante de intercambio de calcio entre Ca IC y Ca no-IC
k_{13-12}	$2.8051 \cdot 10^{-5}$	h^{-1}	Constante de intercambio de calcio entre Ca no-IC y Ca IC
k_{13b}	$1.5026 \cdot 10^{-5}$	h^{-1}	Constante de proporcionalidad entre volumen de osteoide y OB y de intercambio entre Ca IC y osteoide
C	120	-	Número de compartimentos en los que se divide la pila de osteoide
$\alpha_{13,12-13}$	5.1774	-	Respuesta máxima anticipada
$\rho_{13,12-13}$	0	-	Respuesta mínima anticipada
$\gamma_{13,12-13}$	1.5352	-	Factor de sigmoicidad que determina la forma de la curva
$\delta_{13,12-13}$	9811.6692	-	Valor de A_{13} que produce respuesta media

4 COMPARACIÓN MÉTODOS DE INTEGRACIÓN

En este capítulo se ofrece una comparativa de los resultados obtenidos al aplicar los tres métodos de resolución de ecuaciones diferenciales, presentados en el apartado 3.1, al modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea [4]. Se pretende así comprobar la efectividad de los métodos de resolución introducidos por el usuario con el fin de escoger uno para llevar al cabo la resolución del modelo nuevo en el capítulo 5.

El análisis de los métodos de resolución de ecuaciones diferenciales se lleva a cabo mediante su comparación durante la simulación de varios escenarios. Estos escenarios, así como el modo en el que se implementan, se expondrán en sus respectivas secciones (4.1.1-4.1.6). Se quiere hacer notar que en este capítulo se pretende evaluar y comparar los métodos de integración del sistema de ecuaciones diferenciales, no el modelo en sí mismo, por lo que no se analizarán las razones fisiológicas que justifiquen la forma adoptadas de las gráficas resultantes. Se indica, además, que las variables cuyas gráficas se presentan en [%] representan la variación porcentual de su estado inicial.

4.1 Simulación en un caso de equilibrio homeostático

La primera simulación se lleva a cabo en condiciones iniciales, que corresponden a un equilibrio homeostático. Se parte de un estado de equilibrio y se simula un periodo de un año, introduciendo una mínima perturbación debido a los errores derivados del redondeo de los parámetros y condiciones iniciales. Debido al carácter estable de las condiciones iniciales y al hecho de haber introducido una modificación mínima a dicho estado se espera que el modelo se mantenga en el entorno del punto inicial y que alcance un estado de equilibrio. Se tiene constancia de la capacidad del modelo y del *solver* tipo ode para mantenerse en estado de equilibrio gracias al trabajo llevado a cabo en [5], por lo que esta se puede considerar una referencia válida.

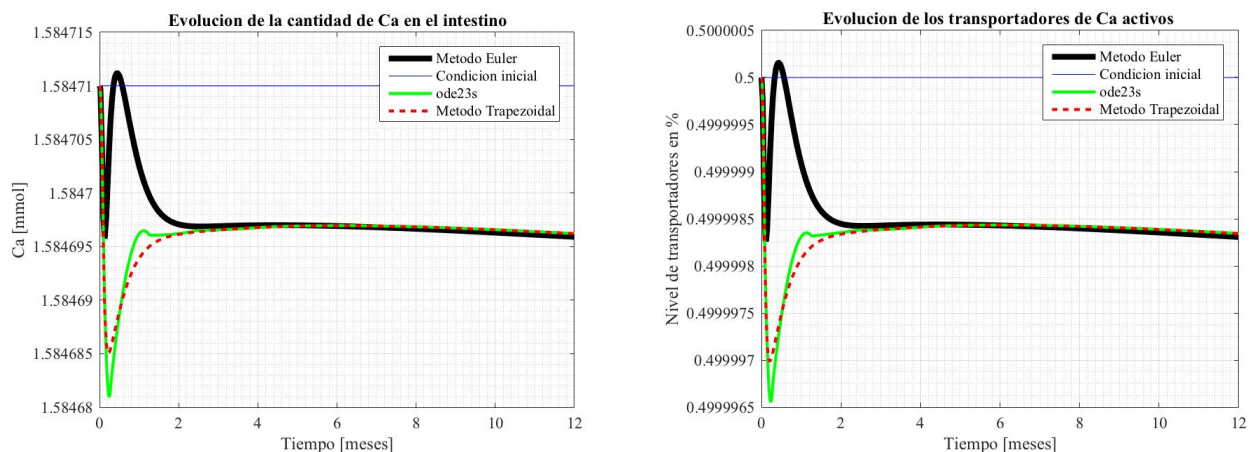


Figura 4.1. Evolución del compartimento intestinal en equilibrio

En estos primeros resultados se observa fácilmente que se cumplen las expectativas que se tenían sobre el modelo en esta simulación. Los tres métodos de resolución alcanzan un estado de equilibrio muy próximo a aquel del que parte el modelo, de hecho las variaciones mostradas se dan en la quinta cifra significativa. Además, los tres métodos alcanzan el mismo punto de equilibrio, el trapezoidal siempre manteniendo una evolución semejante a la obtenida mediante el uso de la función ode23s del programa Matlab® mientras que el de Euler lo hace con una evolución diferente.

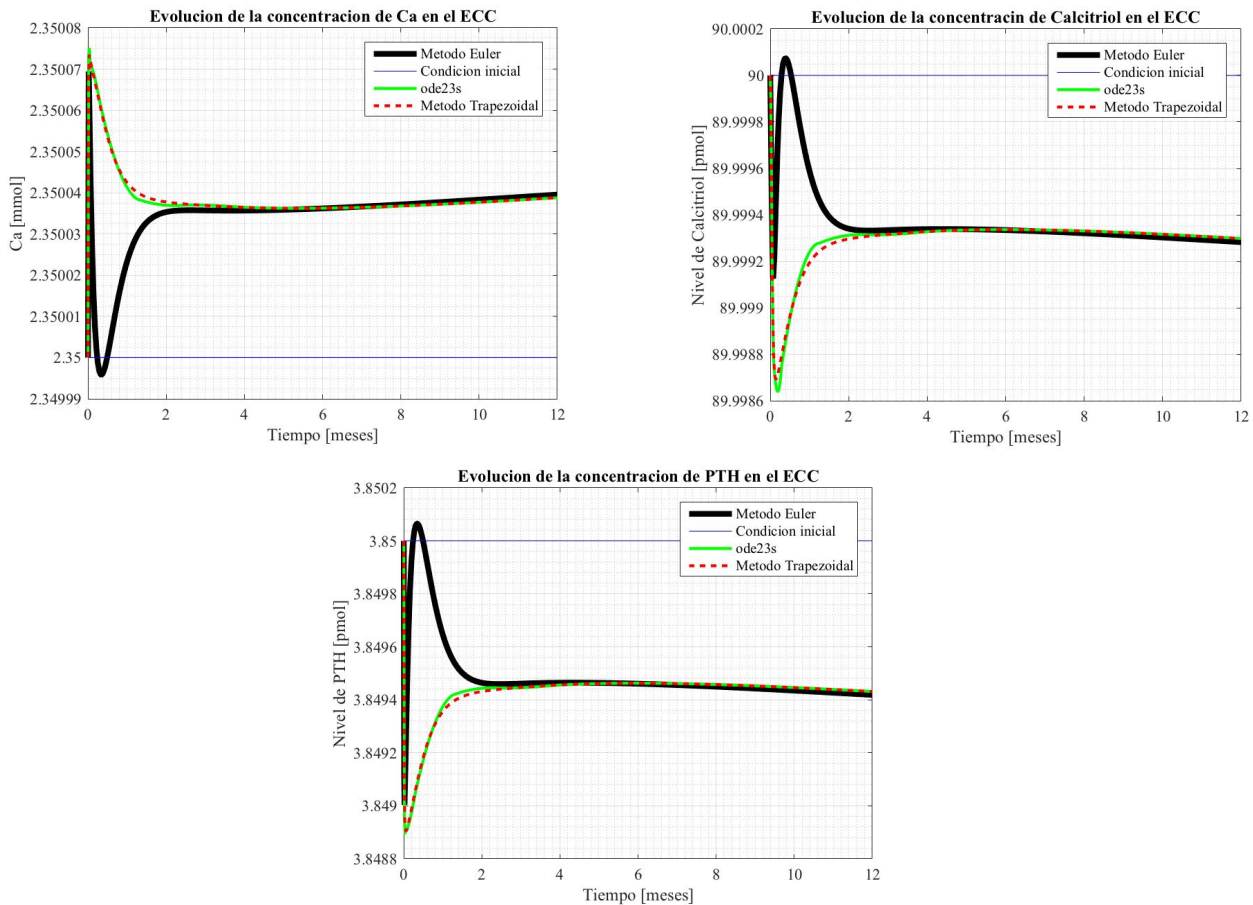


Figura 4.2. Evolución del compartimento vascular.

El compartimento vascular muestra el mismo comportamiento que el intestinal, se alcanza un equilibrio estable que difiere del estado original en la quinta cifra significativa con el uso de los tres métodos de resolución. También en este compartimento se observa que el método de Euler presenta más perturbaciones en los instantes iniciales pero alcanza los mismos valores que los otros métodos y sigue la evolución de estos a partir del segundo mes de simulación.

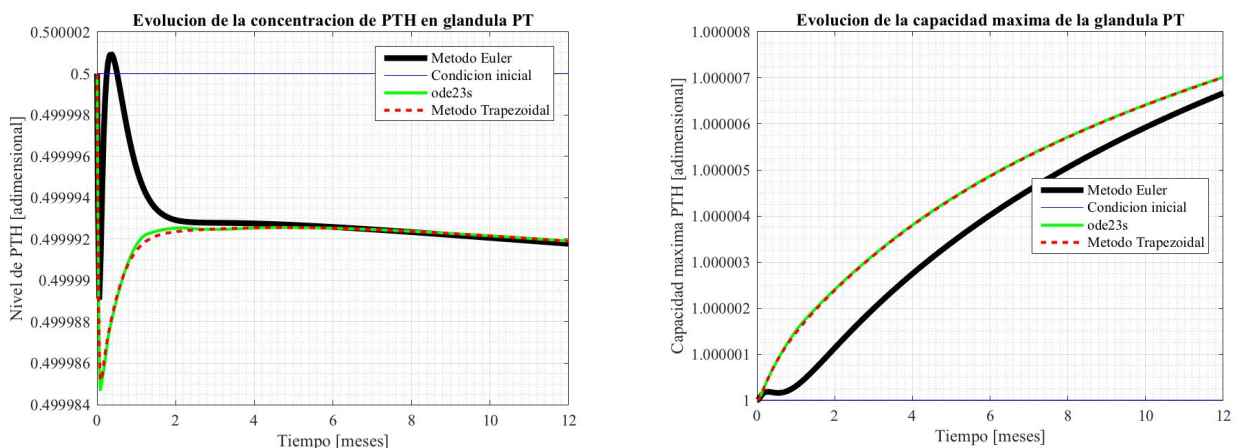


Figura 4.3. Evolución de la glándula paratiroidea.

La resolución del problema presenta la misma evolución para la hormona paratiroidea disponible en la glándula paratiroides que en las variables representadas anteriormente. Sin embargo, en el comportamiento de la capacidad máxima de esta glándula se aprecia una diferencia con las variables anteriores. La capacidad máxima de la glándula PT no alcanza un estado de equilibrio en el periodo de un año, aunque su variación en este tiempo tan solo es del orden del 0.0007% y el equilibrio se alcanza algún tiempo después, evidenciándose así por primera vez las diferentes dinámicas presentes en el modelo. Pese a lo anterior se puede observar que el

método trapezoidal sigue perfectamente la evolución obtenida mediante el uso de la función tipo ode, mientras que el método de Euler presenta una desviación inicial que se va corrigiendo a medida que avanza el tiempo y que, presumiblemente, acabará por hacerse nula como en el resto de las gráficas presentadas.

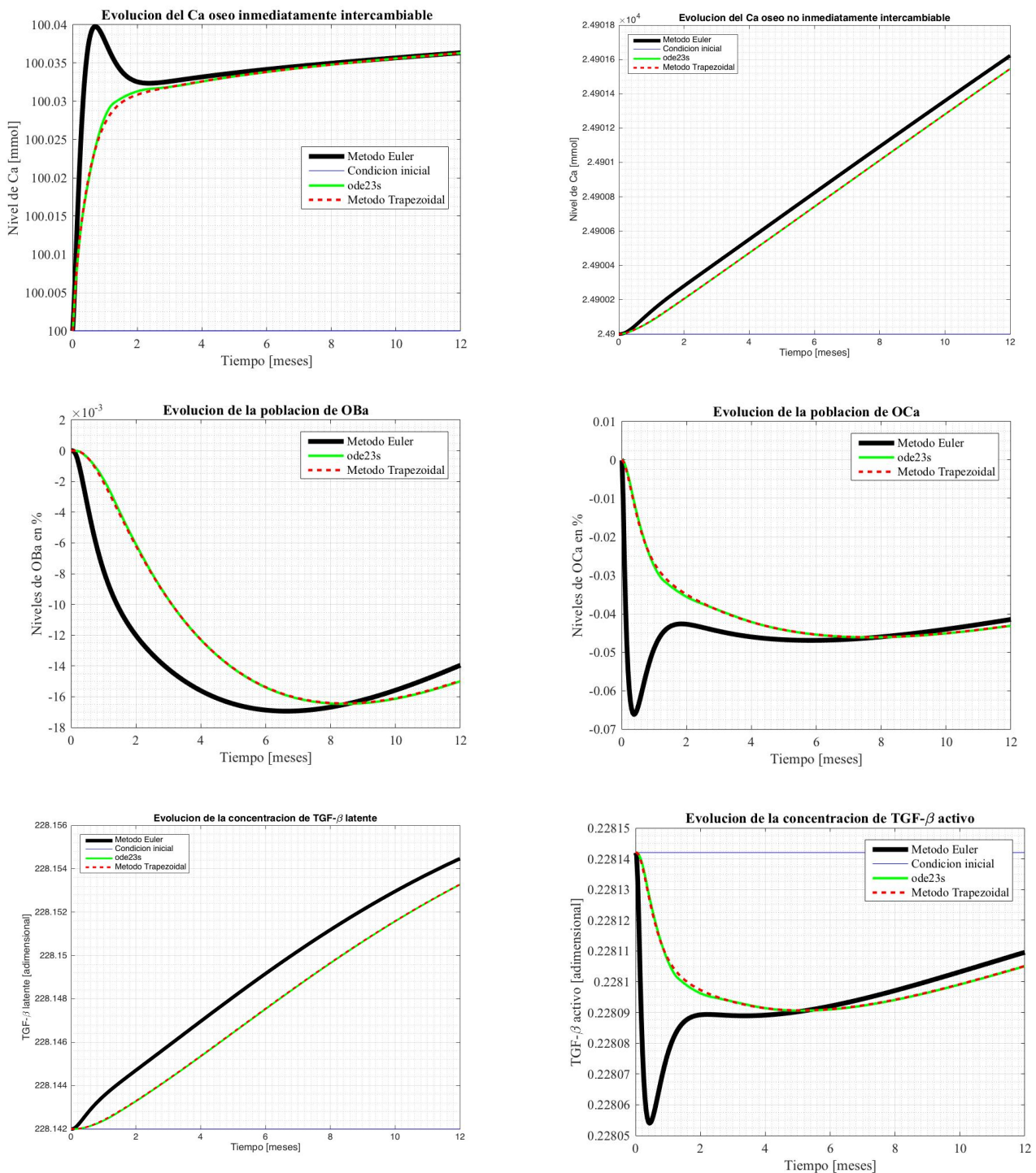


Figura 4.4. Evolución del compartimento óseo en equilibrio.

De los resultados arriba expuestos se puede sacar una primera conclusión que resulta evidente, el compartimento óseo presenta una dinámica más lenta, en general, que los previamente analizados. Esto se observa en la incapacidad de la mayoría de variables de alcanzar el punto de equilibrio estable en el tiempo de simulación. No obstante, el comportamiento global es muy similar a los presentados hasta el momento. El método trapezoidal es capaz de reproducir con mayor fidelidad los resultados obtenidos con ode23s, mientras que el método de Euler presenta una perturbación inicial que queda reducida a cero, o se hace prácticamente nula, si se simula el tiempo suficiente, al menos en el rango representado, que es muy estrecho por otra parte. Además, todas las gráficas muestran variaciones muy reducidas respecto del estado inicial, incluso aquellas

que presentan las dinámicas más lentas como la evolución del TGF- β latente o el calcio presente en la fase mineral del hueso. Se hace notar que la aparición de resultados negativos no es signo de un error en el modelo, ya que las variables que en este compartimento se presentan en tanto por ciento se encuentran representando la variación porcentual de las poblaciones correspondientes.

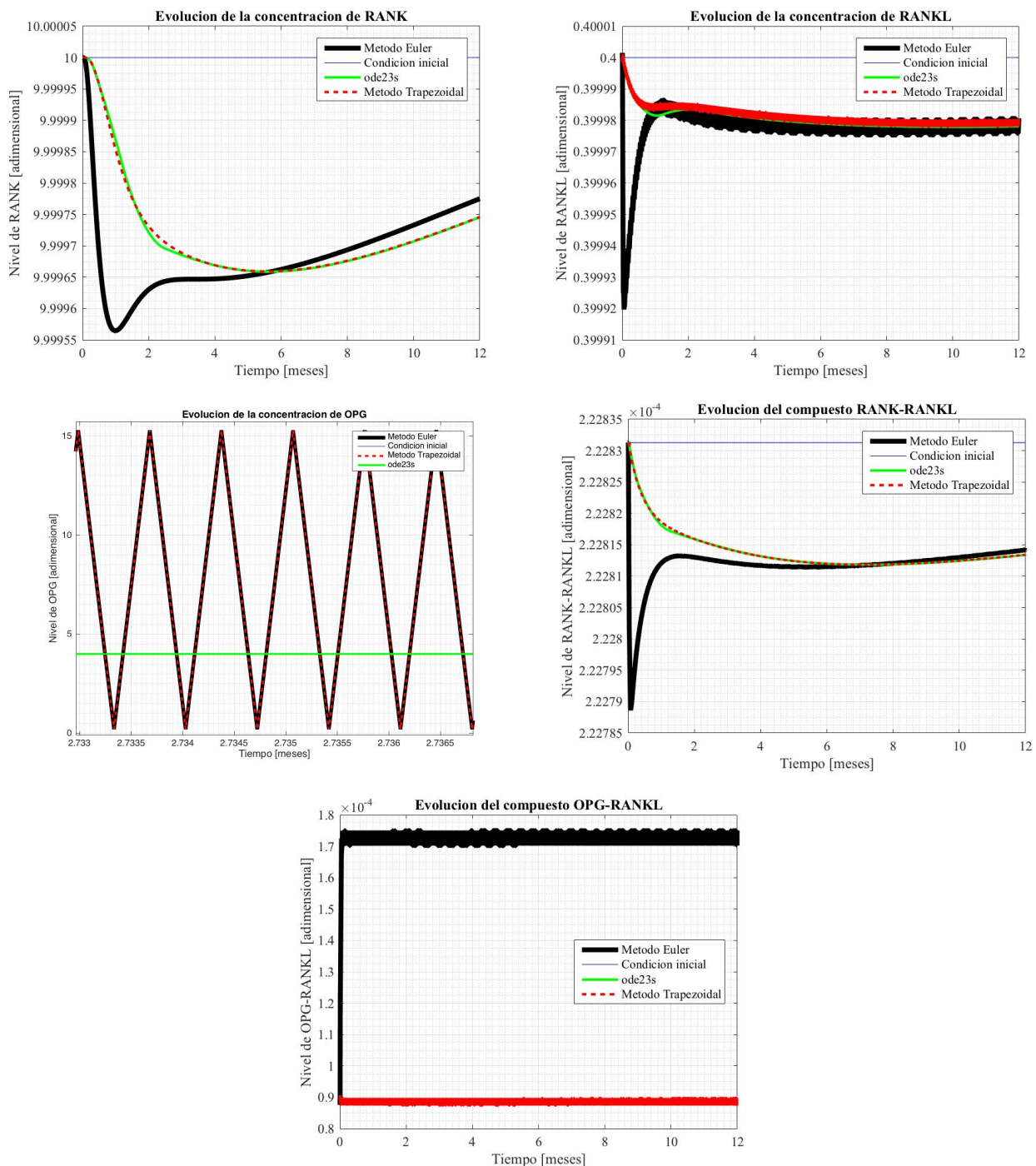


Figura 4.5. Evolución del sistema de señalización RANK/RANKL/OPG

Antes de comentar los resultados obtenidos para las variables que se incluyen en el sistema de señalización RANK/RANKL/OPG, se quiere aclarar que la concentración de OPG se mantiene como en la gráfica adjunta durante la totalidad del año simulado, razón por la cual se ofrece solo una pequeña porción de la evolución de esta variable en la que se puedan apreciar sus oscilaciones. Las variables aquí expuestas son las únicas que presentan oscilaciones al ser resueltas mediante los métodos trapezoidal y de Euler, lo cual se debe a la rápida dinámica que poseen variables como la OPG, quedando así patente la rigidez del sistema. Sin embargo, estos resultados no alteran sustancialmente el resto de variables del problema como ya se ha podido comprobar, lo

cual se debe al reducido valor de la concentración de complejo OPG-RANKL y a que su efecto sobre la formación de RANKL se encuentra minorado por los parámetros k_{21-24} y k_{24-21} . Una vez aclarado esto, se señala que las variables no oscilatorias muestran el comportamiento esperado, alcanzando todos los métodos de resolución un estado de equilibrio próximo al inicial y siendo, por tanto, todos ellos efectivos en la resolución del problema, aunque el método de Euler devuelva alguna perturbación inicial. Para el análisis del complejo OPG-RANKL conviene mostrar una gráfica ampliada en un punto en el que se puedan observar sus oscilaciones. Esto se debe a que, como se aprecia en la figura (4.6), el método trapezoidal (implícito) ofrece un nivel de precisión bastante superior al ofrecido por el método de Euler (explícito), como ya se anticipó al introducir ambos métodos de resolución de ecuaciones diferenciales en la el apartado 3.1. Es importante mostrar este detalle ya que en la última gráfica de la figura (4.5) los resultados obtenidos con el uso de la función ode23s quedan ocultos tras la representación de los obtenidos con el método trapezoidal.

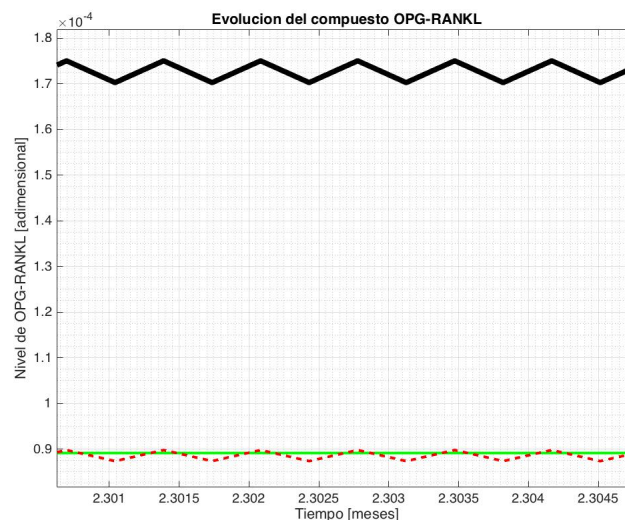


Figura 4.6. Detalle de la evolución del compuesto OPG-RANKL

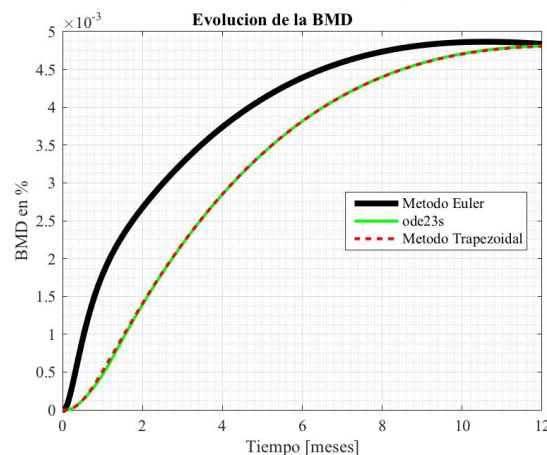


Figura 4.7. Evolución de las características del hueso.

En la figura (4.7) se puede apreciar que el ritmo al que evolucionan las características macroscópicas del hueso es menor que aquel con el que lo hacen variables tales como las poblaciones celulares. También se aprecia en esta figura que en el estado de equilibrio sin perturbaciones el modelo mantiene las propiedades del hueso prácticamente intactas, pues las variaciones respecto de las condiciones iniciales son del orden de 10^{-2} y 10^{-3} en tanto por ciento. Asimismo, el comportamiento de estas variables es el mismo ofrecido por las anteriores, todos los métodos llegan a un estado de equilibrio muy próximo al inicial, aunque en menor medida en el caso del método de Euler.

Tras analizar todos los resultados expuestos se llega a la conclusión de que, en estado de equilibrio, la función ode23s es la que mejor rendimiento ofrece de todos los métodos de resolución analizados. Esto no se debe solo a la solución alcanzada sino también, como se verá en el apartado 4.7, al tiempo requerido para la ejecución

del problema. Tras este, el método trapezoidal es el que devuelve los resultados más precisos, existiendo una especial diferencia en los instantes iniciales y en las variables de dinámicas más rápidas. Sin embargo, el método de Euler, aunque ofrezca peores resultados en los primeros pasos de integración en estas condiciones, se estabiliza y logra reproducir los resultados de la función ode23s si se simula un periodo de tiempo suficientemente largo. Además, el método de Euler ofrece una alternativa interesante al trapezoidal debido al menor tiempo de ejecución y recursos computacionales que requiere, lo que se detalla en el apartado 4.7.

4.2 Aumento de la ingesta de calcio

En la segunda simulación realizada se comprueba la evolución del sistema al introducir un salto en el parámetro que mide la ingesta de calcio ($D1$). Así, además, se estudia la capacidad de los tres métodos de resolución de ecuaciones diferenciales para simular la introducción de una perturbación en el sistema. Esto se lleva a cabo mediante el parámetro c_DI y el uso de la función escalón DI_t , que le confiere al parámetro que mide la ingesta de calcio la forma expuesta en la ecuación (4.1).

$$D1(t) = \begin{cases} D1 & \text{si } t < 0 \\ D1 \cdot \left(1 + \frac{c_{D1}}{100}\right) & \text{si } t \geq 0 \end{cases} \quad (4.1)$$

Como se puede apreciar en la ecuación anterior, el parámetro c_DI representa el porcentaje de variación de la ingesta de calcio. En el caso que aquí se presenta se ha introducido un aumento de la ingesta del 50% al mes de comenzar la simulación, por lo que $c_DI=50$ y t será un tiempo de un mes.

Una vez expuesta la forma de introducir la variación en la ingesta de calcio se pueden presentar los resultados obtenidos.

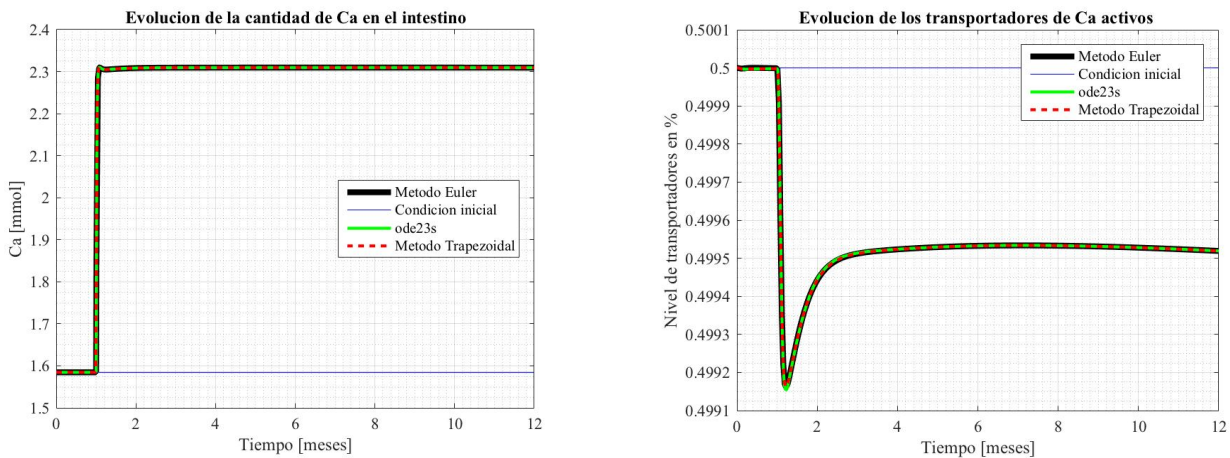


Figura 4.8. Evolución del compartimento intestinal

En estas primeras gráficas se puede observar que todos los métodos de resolución devuelven una idéntica evolución de las variables del compartimento intestinal, presentando un aumento del 48% en la biodisponibilidad de calcio y una reducción del 0.15%, que se estabiliza en 0.1% tras 2 meses, del aumento en los transportadores de calcio. Estos resultados evidencian, además, la escasa diferencia que en condiciones iniciales existe entre los tres métodos de resolución y el nulo efecto que esto representa ante la introducción de una perturbación, siendo además que el primer mes se mantiene una situación de equilibrio.

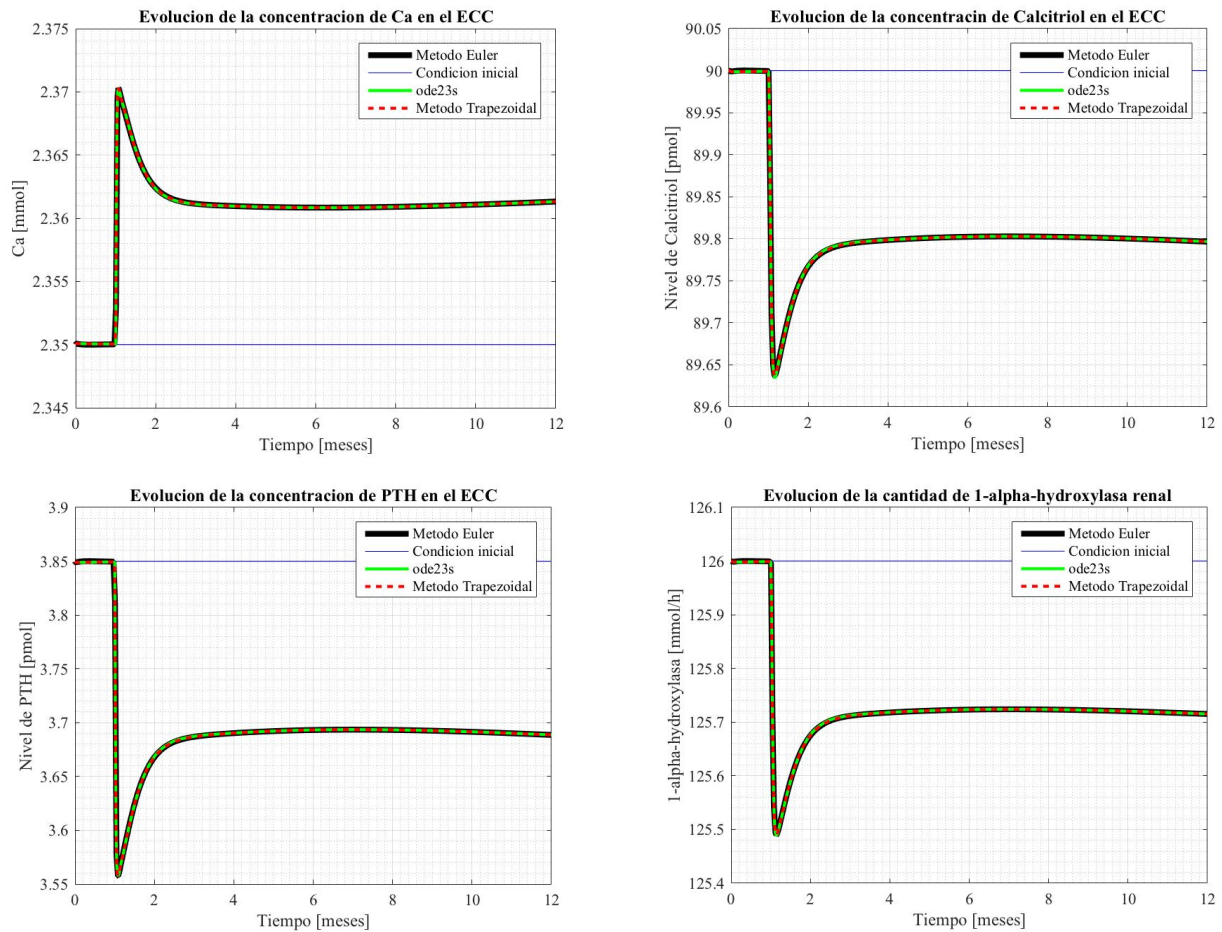


Figura 4.9. Evolución de las concentraciones plasmáticas y renal.

Ante el incremento de la ingesta de calcio las concentraciones plasmáticas de los distintos componentes sufren rápidamente una perturbación que se estabiliza dos meses después de la introducción de la perturbación. Los efectos sobre el compartimento vascular del incremento del 50% en el calcio ingerido están muy amortiguados, ya que estos oscilan entre el 0.4 y el 7.5% en este compartimento. Respecto a lo que interesa para este trabajo se observa que los tres métodos de resolución alcanzan exactamente el mismo resultado, representando todos ellos perfectamente la evolución del organismo según la literatura.

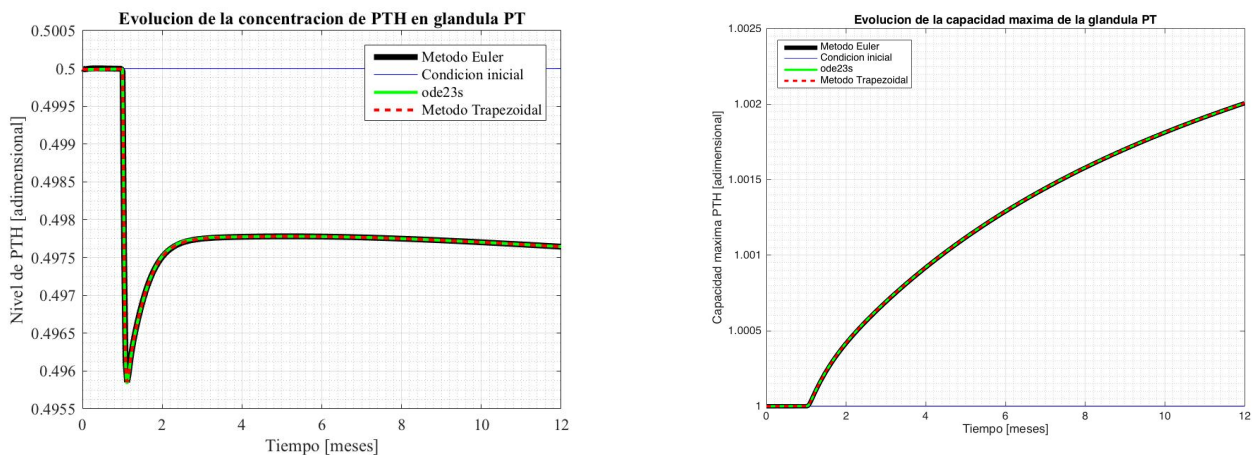


Figura 4.10. Respuesta de la glándula PT.

El comportamiento de la glándula paratiroidea refleja lo mismo que se comentó en el apartado 4.1, que la dinámica de la glándula es lenta en comparación con las demás variables del modelo en lo referente a su capacidad máxima. Así, tampoco en este caso alcanza la glándula la estabilidad al finalizar el año de simulación, en este caso 11 meses tras el aumento en la ingesta de calcio. No obstante, y a diferencia del caso

anterior, los resultados obtenidos con los tres métodos son idénticos a efectos prácticos, no encontrándose oscilaciones en los primeros instantes de la respuesta obtenida mediante el uso del método de Euler ni diferencia en las evoluciones de cada método. También la rápida respuesta que presenta el nivel de hormona PTH disponible en la glándula es obtenida sin problema por los tres métodos.

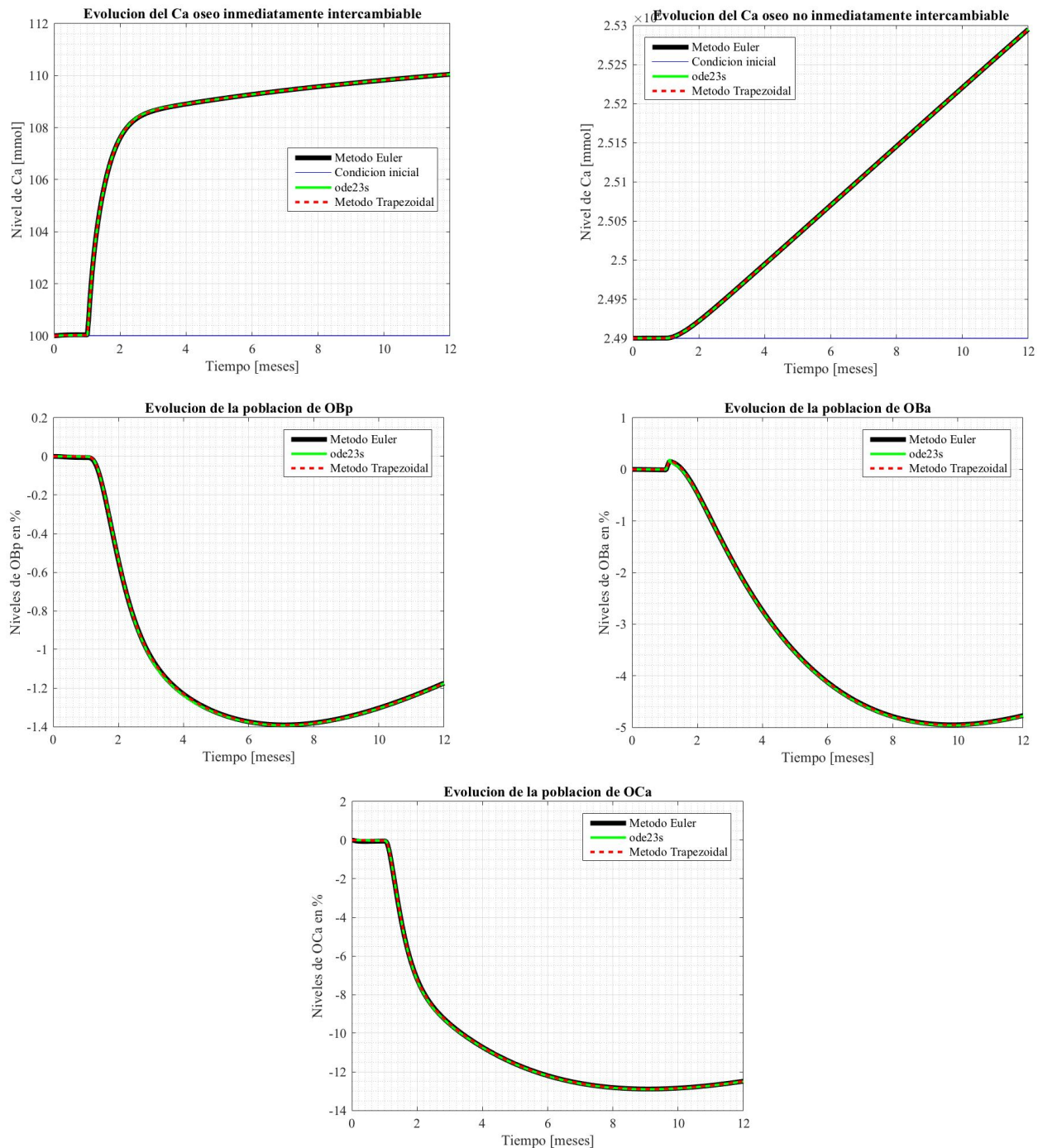
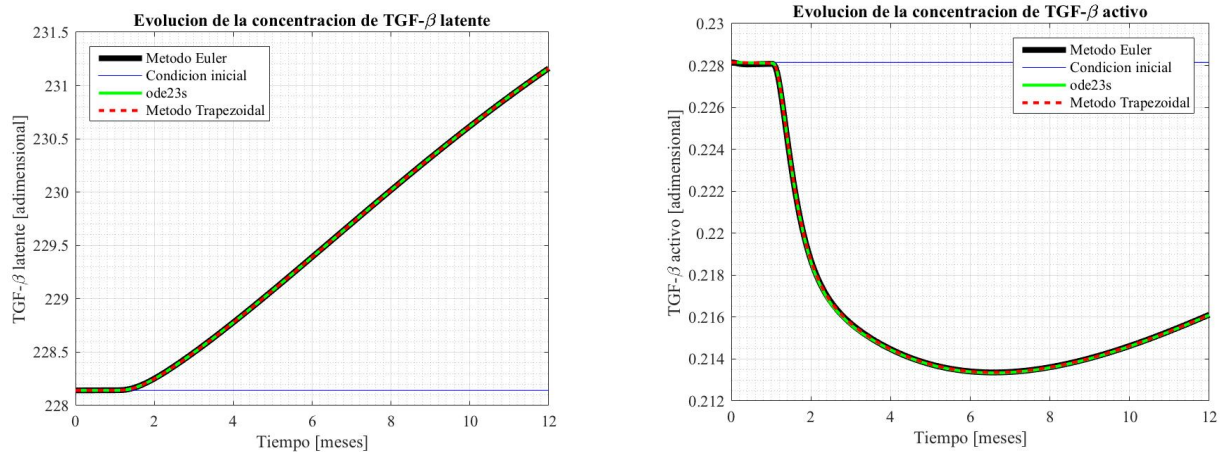


Figura 4.11. Evolución del compartimento óseo ante un aumento del 50% en la ingesta de calcio

En el compartimento óseo se dan las reacciones esperadas. Aumenta el nivel de calcio, tanto el que se encuentra formando hidroxipatita como el que se encuentra en el fluido óseo, debido a la mayor presencia de calcio en la sangre. Además, se observa una caída de las poblaciones celulares consecuencia de la disminución de parathormona. Todos estos efectos quedan perfectamente representados en las gráficas, en las que coinciden los resultados obtenidos por todos los métodos bajo estudio pese a no alcanzarse un estado de equilibrio en el periodo simulado.


 Figura 4.12. Evolución del factor de crecimiento TGF- β

El aumento en la ingesta de calcio produce, a través de la reducción de la población de osteoclastos, una reducción en la liberación de TGF- β , lo que conlleva un aumento de la porción latente de este factor que no queda liberado. Esto se aprecia en los resultados obtenidos mediante el uso de los tres métodos de resolución de ecuaciones diferenciales. También en este caso se vuelve a dar la incapacidad de estas variables de alcanzar la estabilidad en el periodo simulado, no siendo ello impedimento para el correcto funcionamiento de los métodos de resolución, que devuelven todos ellos los mismos resultados.

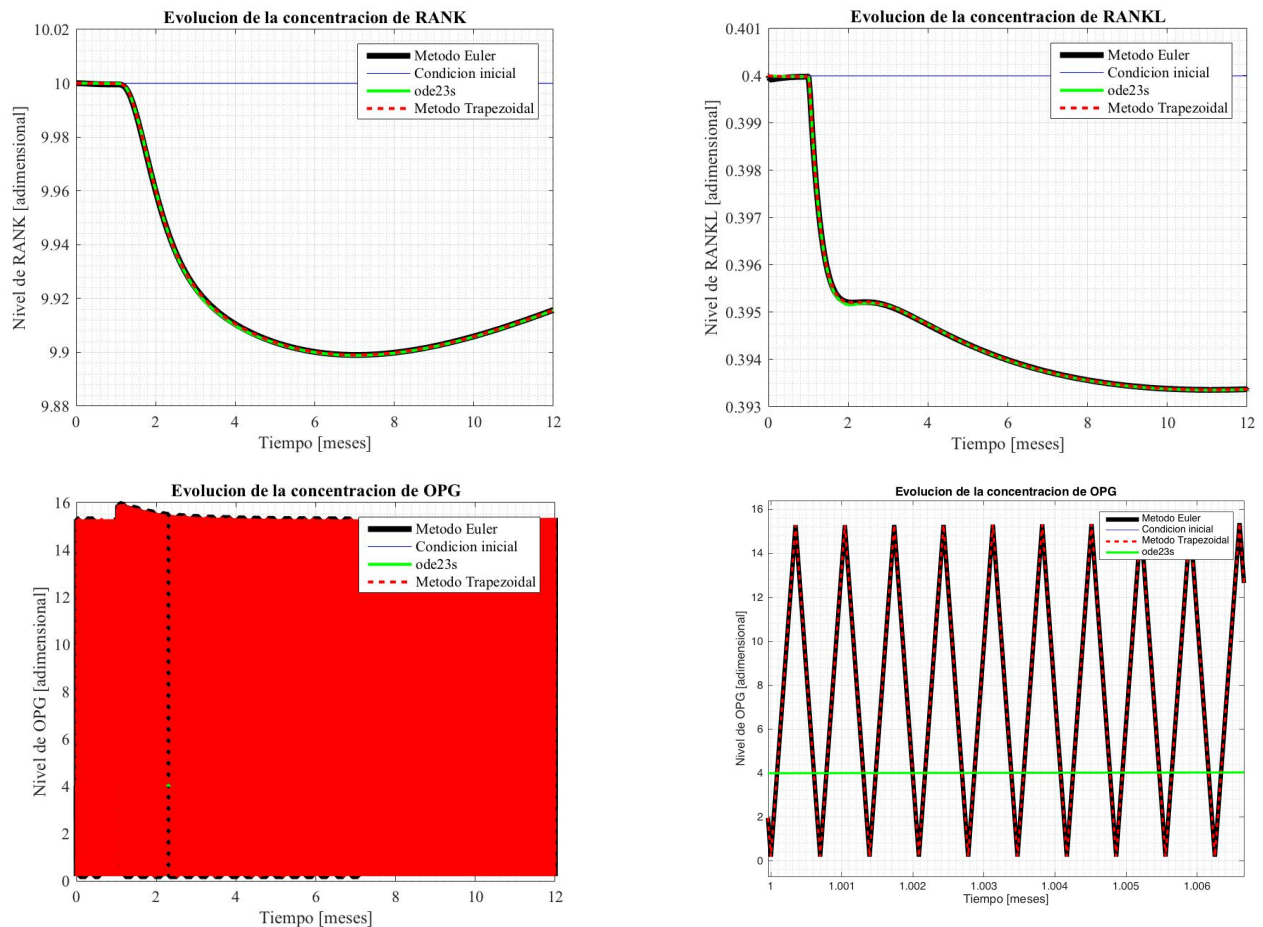


Figura 4.13. Evolución de las variables del sistema de señalización RANK/RANKL/OPG

Las evolución de las variables integradas dentro del sistema de señalización RANK/RANKL/OPG en su estado individual, sin formar compuestos, presentan características ligeramente diferentes al resto de variables aunque consistentes con los resultados obtenidos en la primera simulación. Por un lado, el ligando RANKL y

su receptor RANK poseen una dinámica tal que impide que alcancen un estado de equilibrio en el tiempo simulado; y por otro, la OPG tiene una dinámica tan rápida que el uso de los dos métodos implementados por el usuario devuelve un resultado altamente oscilante, con una elevada frecuencia y gran amplitud comparada con el valor de la variable (por ello se ha incluido un detalle de esta gráfica). No obstante, los tres métodos alcanzan las mismas soluciones para las concentraciones de RANK y RANKL, y las oscilaciones de la OPG no alteran la estabilidad ni la precisión global del modelo.

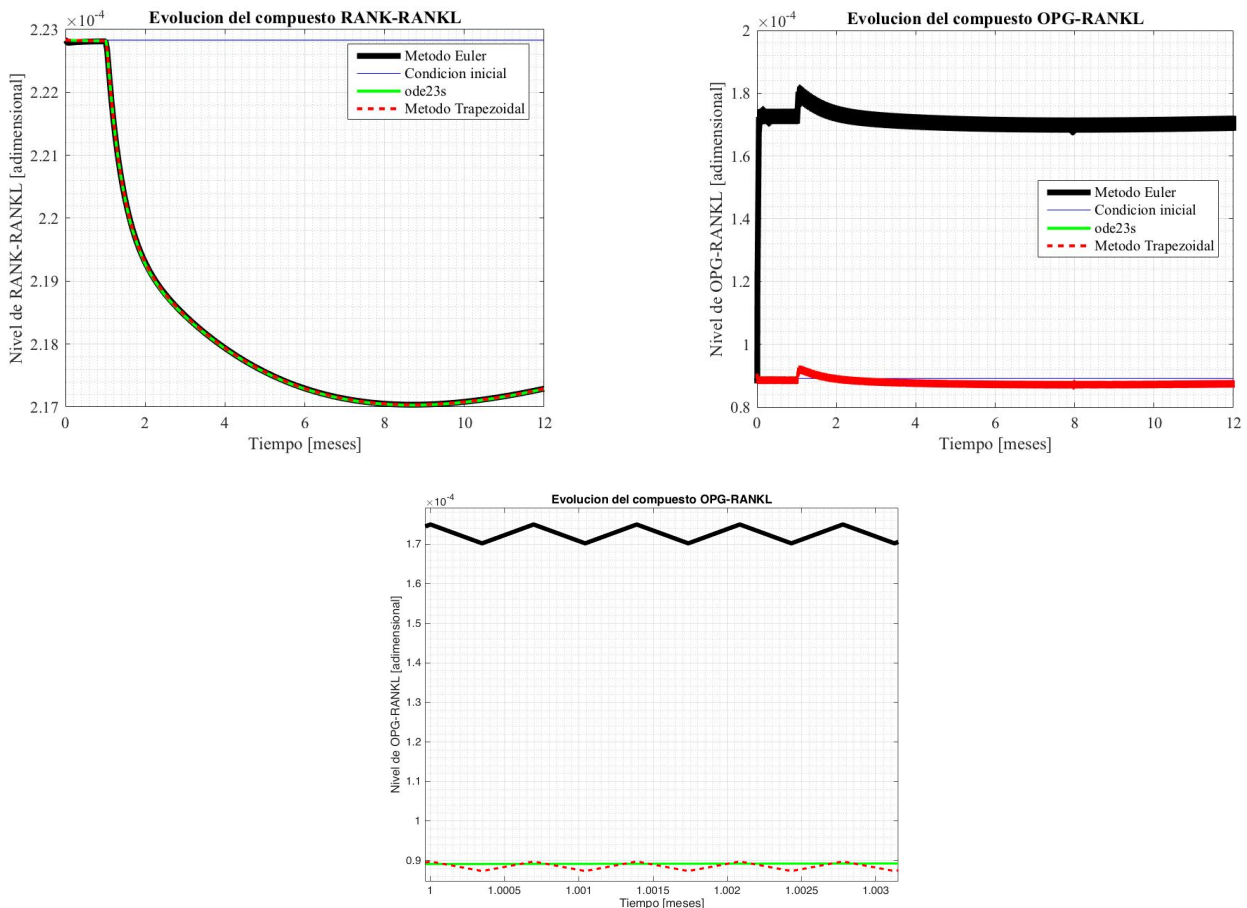


Figura 4.14. Evolución de los compuestos del sistema de señalización RANK/RANKL/OPG

Los compuestos del RANKL con su receptor y la osteoprotegerina muestran una vez más las diferentes dinámicas presentes en las variables de este modelo, haciendo que sea un sistema rígido. Mientras que la cantidad de compuesto RANK-RANKL no alcanza un estado de equilibrio, la cantidad del compuesto OPG-RANKL no solo lo alcanza sino que muestra una dinámica lo suficientemente rápida para provocar oscilaciones con el uso de los dos métodos de resolución implementados por el usuario. Se quiere puntualizar que se entiende por estado de estabilidad o equilibrio de la variable que recoge la información sobre el compuesto OPG-RANKL aquel en el que el valor medio pico-pico de esta se hace estable. Si bien es cierto que tanto el método de Euler como el trapezoidal muestran oscilaciones al resolver la variable A_{25} , el método trapezoidal resuelve el problema más satisfactoriamente, estando sus oscilaciones siempre muy próximas a la solución obtenida mediante el uso de ode23s.

Para finalizar el análisis de este caso se ofrece la respuesta del hueso al aumento de la ingesta de calcio. Se puede observar en la figura (4.15) cómo la densidad mineral ósea aumenta debido al aumento de la mineralización del tejido óseo, desencadenada por la mayor presencia de calcio en las inmediaciones del hueso. Y, en cuanto a lo que aquí interesa, cabe destacar la capacidad de los tres métodos de resolución para obtener los mismos resultados.

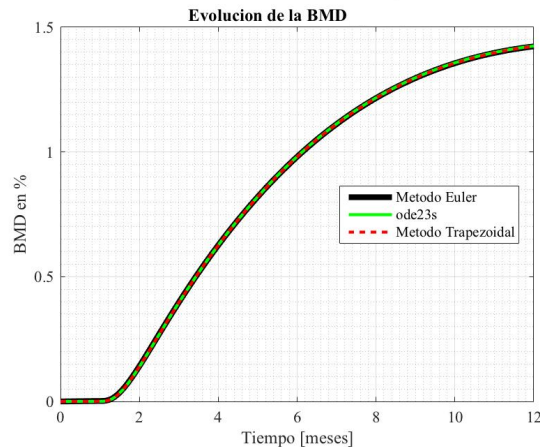


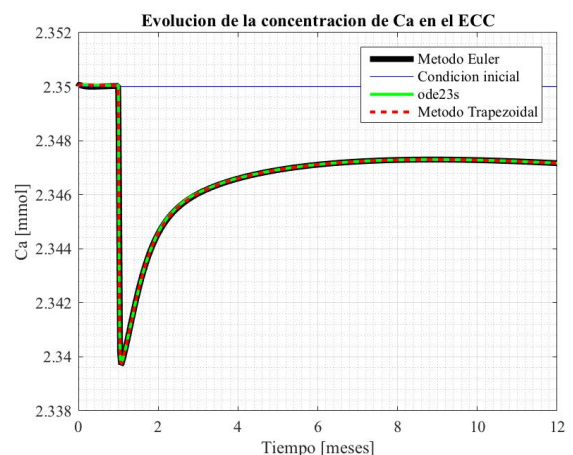
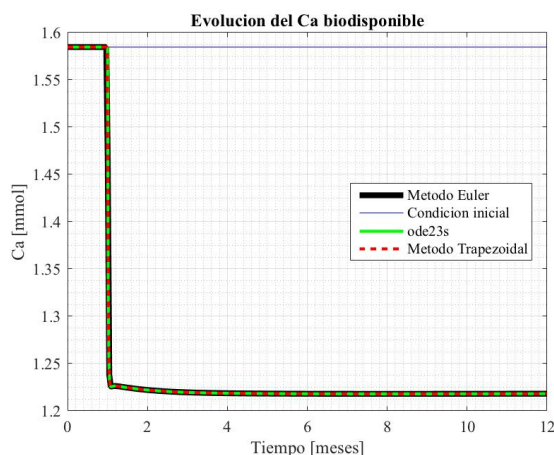
Figura 4.15. Evolución de las características óseas.

En vista de todo lo anterior se puede observar que el método de Euler ofrece una alternativa más precisa de lo que se podía anticipar en el caso anterior. De esta simulación se extrae que los dos métodos de resolución de ecuaciones diferenciales implementados por el usuario consiguen resolver el problema con un aumento en la ingesta de calcio de forma satisfactoria. Sin embargo, también es preciso mencionar que el método trapezoidal logra una mejor representación de la evolución del complejo OPG-RANKL, aunque esto no afecte verdaderamente a la efectividad global del método de resolución ni a la evolución del sistema.

4.3 Reducción en la ingesta de calcio

Se pretende investigar si el modelo presenta un comportamiento diferente ante una perturbación negativa en el parámetro que controla la ingesta de calcio que el mostrado al aumentarlo. Esto puede resultar interesante para comprobar si el déficit de calcio ingerido produce algún efecto más severo que el producido por su aumento, que se acaba de ver es bastante reducido en comparación con la variación de la ingesta. Esto, en caso afirmativo, podría arrojar datos interesantes acerca del comportamiento del modelo y de los métodos de integración en casos no lineales. La forma de introducir esta perturbación en el modelo es la misma que en el apartado 4.2 sin más que dotar al parámetro c_{DI} de un carácter negativo.

Para el estudio de este caso se implementa una reducción de la ingesta de calcio del 25% al mes de comenzar la simulación, que de nuevo será de un año de duración. Se hace constar que tanto en este caso como en los siguientes del capítulo 4, se agruparán las gráficas de más de un sistema y se comentarán tras su presentación. Se pretende con esto evitar que los resultados sean excesivamente repetitivos y facilitar la visualización de las relaciones entre variables. A las gráficas que presenten comportamientos singulares o novedosos, si las hay, se les prestará especial atención.



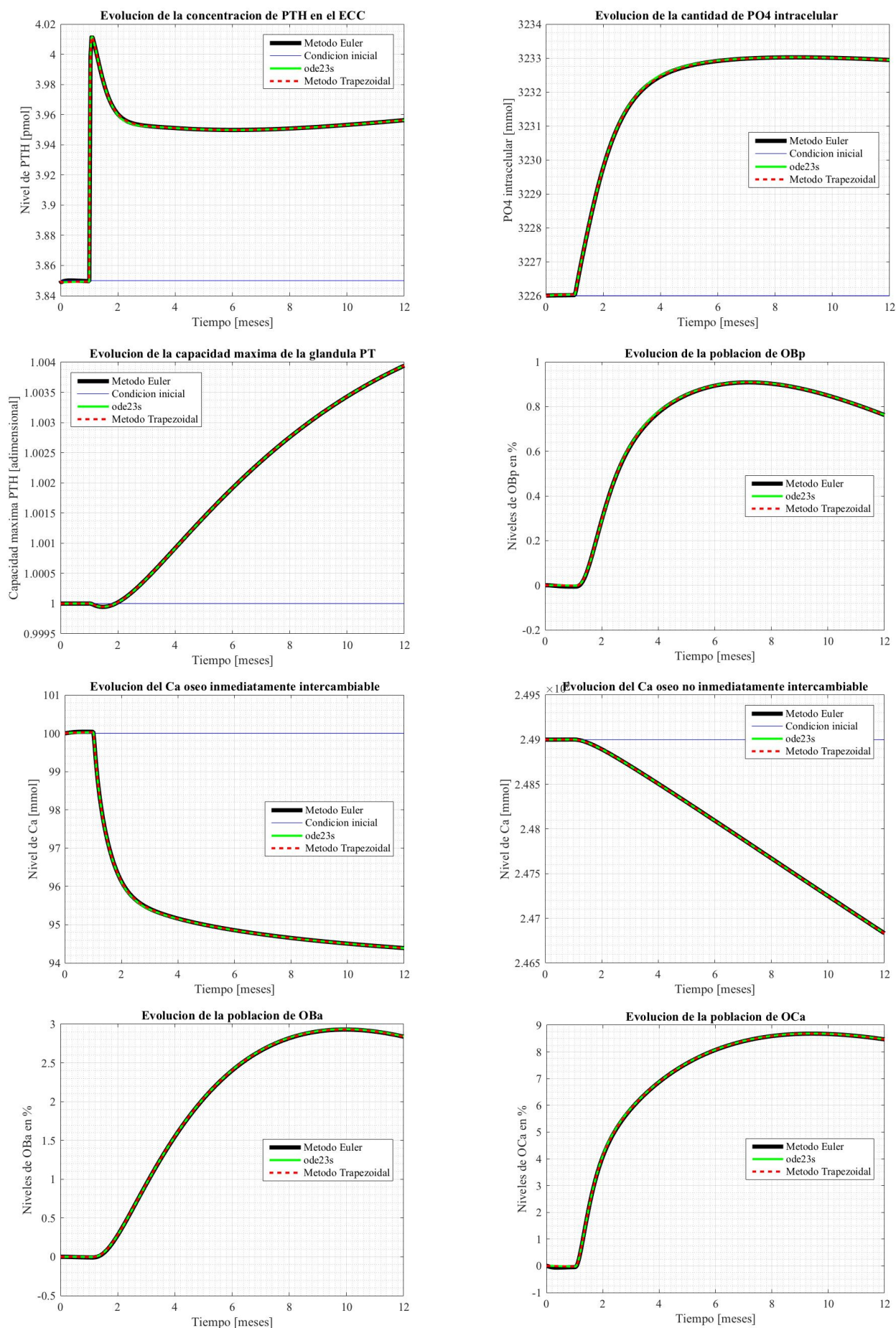


Figura 4.16. Evolución del sistema ante una reducción en la ingesta de calcio

La respuesta del sistema a la drástica reducción del 25% de la ingesta de calcio muestra un carácter análogo al caso del aumento de dicha ingesta, presentado en el apartado inmediatamente anterior, para las variables incluidas en la figura (4.16). Esta respuesta es la de una perturbación inicial amortiguada, llegando a ser en el mayor de los casos del 9%, que en algunas variables se estabiliza tras dos meses en un valor aun menor. La única gráfica que muestra un salto inicial del orden de la reducción de la ingesta es, como en el caso anterior, la biodisponibilidad de Ca en el intestino, cuya variación es de alrededor del 22%.

Respecto a la efectividad de los métodos de resolución, se observa el mismo comportamiento que en el apartado 4.2. Los tres métodos alcanzan los mismo resultados y logran reproducir la evolución del sistema de igual modo, no apreciándose en estas variables diferencias significativas entre ninguno de los algoritmos empleados. Se continúa confirmando, hasta este punto, que el método de Euler resulta ser más preciso de lo que se podía anticipar tras el escenario en equilibrio.

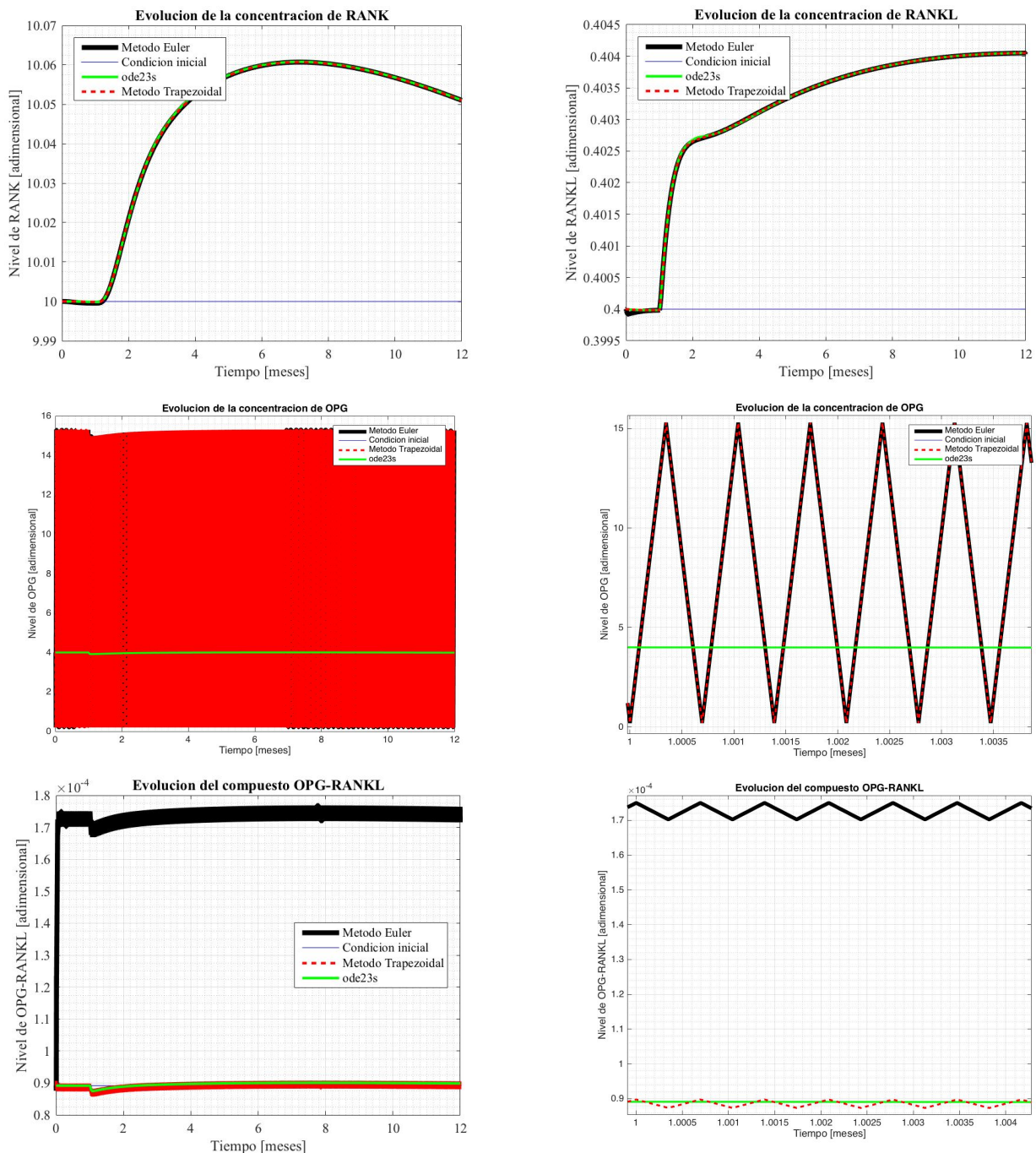


Figura 4.17. Respuesta del sistema de señalización RANK/RANKL/OPG

Se analiza el sistema de señalización RANK/RANKL/OPG por separado debido a su rápida dinámica, que da lugar a soluciones oscilatorias al emplear los métodos implementados por el usuario. Las respuestas del

receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ y su ligando presentan el mismo comportamiento que ante el aumento en la ingesta de calcio. Esto es, que tanto la concentración de RANK como la de RANKL presentan una dinámica lenta con una perturbación inicial que les impide alcanzar un estado de equilibrio, comportamiento que comparten con el complejo que forman. La evolución de estas variables confirma la capacidad de los tres métodos de resolución para obtener los mismos resultados y la misma respuesta ante las perturbaciones en la ingesta de calcio. Por otro lado, la resolución del problema para la proteína OPG devuelve una evolución oscilatoria cuando se obtiene mediante los métodos de Euler y trapezoidal. Estos resultados son más precisos al emplear el método trapezoidal (implícito), pudiéndose apreciar cómo la concentración de compuesto OPG-RANKL oscila alrededor de la solución obtenida mediante ode23s con una pequeña amplitud, mientras que la solución del método de Euler oscila alrededor de un valor cercano al doble del devuelto por la función ode23s. Esto, como en el caso precedente, no influye significativamente en el resto de las variables del sistema.

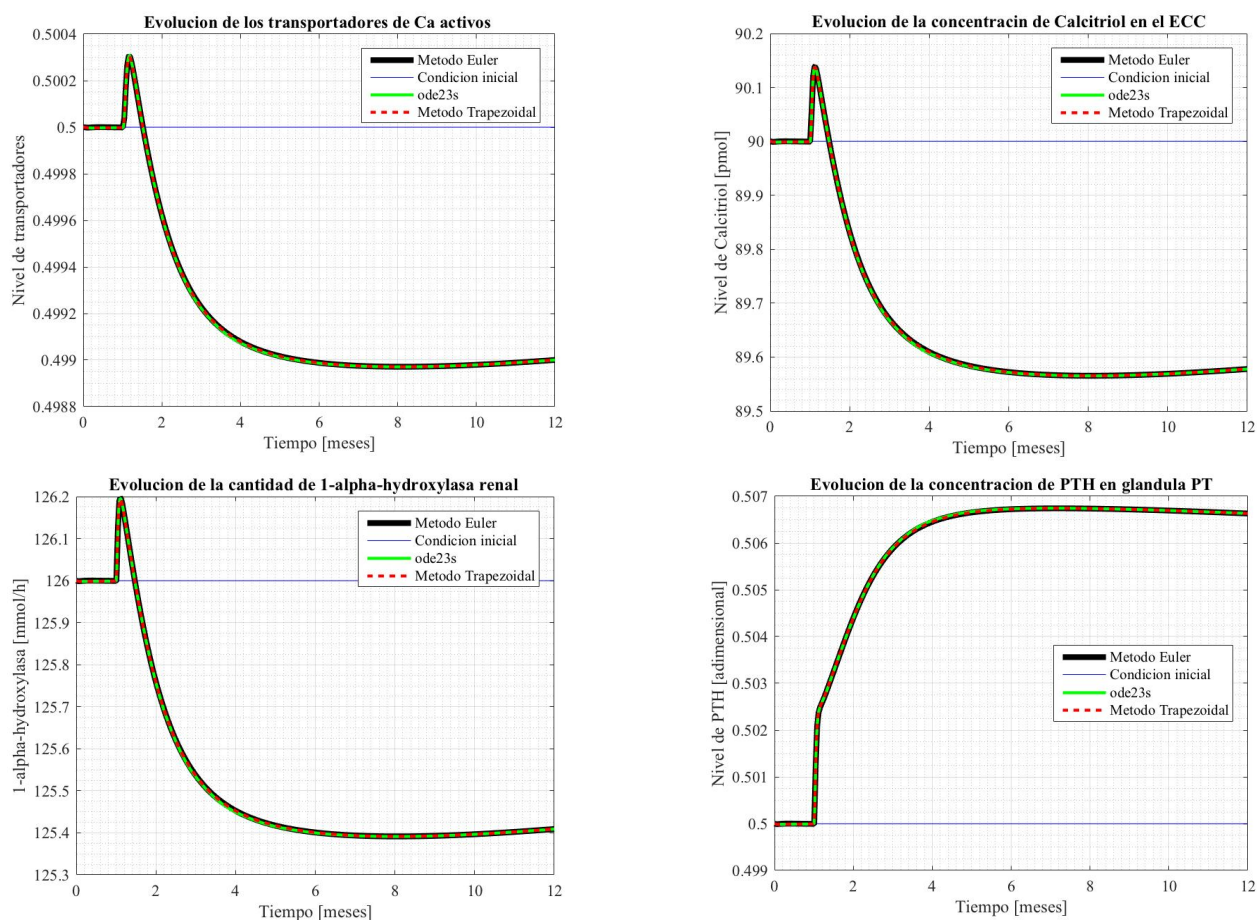


Figura 4.18. Evolución de las variables que presentan distinto comportamiento del esperado.

En la figura (4.18) se muestran las evoluciones de variables que presentan algún comportamiento que difiere de aquel observado en el apartado 4.2. De estas, las tres primeras gráficas siguen una distribución similar a la obtenida con el aumento en la ingesta de calcio pero mostrando una diferencia significativa, un cambio de signo en su evolución que lleva a una intersección entre la respuesta y el estado inicial. Esto quiere decir que tanto los transportadores de calcio como la $1-\alpha$ -hidroxilasa y el calcitriol plasmático sufren un ligero aumento en sus concentraciones siguiendo la reducción en la ingesta de calcio, que se ve anulado por una reducción posterior tal que disminuye sus concentraciones por debajo de sus valores iniciales. Este comportamiento no se aprecia en el resto de variables en este escenario ni en el anterior, dándose el caso de que solo en estas tres se tienen valores tanto mayores como menores que los iniciales durante el periodo simulado, exceptuando las respuestas oscilatorias. Además, la cantidad de hormona disponible en la glándula PTH presentaba ante el aumento en la ingesta de calcio una perturbación inicial que se estabilizaba en un valor más próximo a sus condiciones iniciales tras dos meses de la introducción de la variación en la ingesta, no viéndose en este caso el mismo comportamiento. La gráfica correspondiente a la PTH evidencia un aumento en la disponibilidad de

esta hormona que continúa hasta su estabilización sin mostrar un pico inicial ni un comportamiento subamortiguado. Queda con esto patente que el efecto de disminuir la ingesta de calcio no es exactamente análogo al derivado del aumento de dicha ingesta para todas las variables, si bien sí que lo es para la mayoría de ellas.

Sobre estas variables queda por decir que, si bien su respuesta no es análoga al caso anterior, el comportamiento de los métodos de resolución empleados sí lo es. Los tres métodos devuelven idénticos resultados en todas las variables de respuesta no oscilatoria, dejando constancia de su capacidad para reproducir un amplio abanico de escenarios.

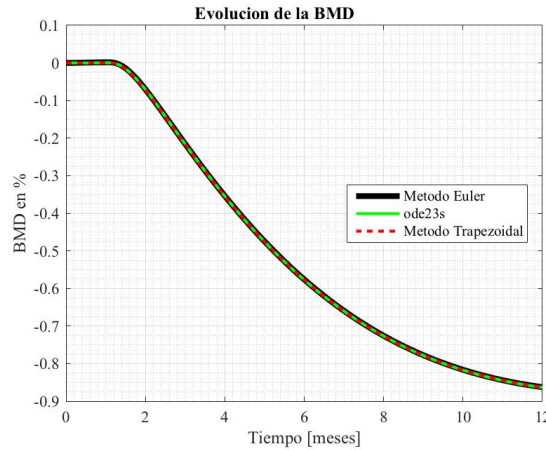


Figura 4.19. Respuesta del hueso a una reducción en la ingesta de calcio

Por último, se ofrece la evolución de las características óseas para comprobar los efectos de la perturbación introducida. Se observa que la evolución del hueso es completamente análoga en los dos casos. La figura (4.19) ofrece una muestra más de la capacidad de los tres métodos de obtener los mismos resultados.

4.4 Osteoporosis

En palabras de la Fundación Española de Reumatología “la osteoporosis es una enfermedad esquelética en la que se produce una disminución de la densidad de masa ósea” [17]. Esta pérdida de densidad ósea desemboca, pues, en un aumento de la fragilidad y, consecuentemente, de la incidencia de fracturas óseas. Esta enfermedad afecta en España a alrededor del 13% de las mujeres, siendo este porcentaje superior al 25% entre las mujeres mayores de 50 años [16]. El elevado número de personas a las que afecta y los efectos que sobre su salud y calidad de vida tiene esta enfermedad, sumado a los recursos médicos que requiere el tratamiento de las fracturas, hace que sea de gran interés estudiar su tratamiento y formas de prevención. Con esto en mente se incluye un escenario en el que se simula la osteoporosis postmenopáusica, para evaluar la capacidad de los métodos de resolución de ecuaciones diferenciales empleados de reproducir los efectos de esta enfermedad sobre el organismo.

La osteoporosis tiene su gran causa en el desequilibrio del proceso de remodelación ósea, produciéndose más reabsorción ósea por parte de los osteoclastos que deposición de osteoide por parte de los osteoblastos. Esto tiene su origen en un desajuste en el sistema de señalización RANK/RANKL/OPG al verse aumentados los niveles de RANKL [16], que favorecen la diferenciación de los precursores de los OC en OC activos a la par que evitan la apoptosis de estas células. Como consecuencia, para simular esta enfermedad se introducirá una perturbación en la concentración de RANKL a través de la ecuación siguiente [18]:

$$RANKL_{osteoporosis} = A_{220} \cdot c \cdot \frac{\xi^2}{\xi^2 + \left(\frac{t-t_0}{\tau}\right)^2} \cdot u(t-t_0) \quad (4.2)$$

Donde, $u(t-t_0)$ es una función escalón, $\xi = 65$, $\tau = 240$ h y c indica el aumento de la concentración de RANKL. Esto se lleva a cabo mediante el parámetro c_{RANKL} y la función $RANKL_{ost}$ en el programa Matlab®. La ecuación (4.2) produce un aumento de la concentración de RANKL en el instante $t = t_0$ y la paulatina reducción de dicha concentración con el tiempo desde entonces. Esto se observa en la figura (4.20).

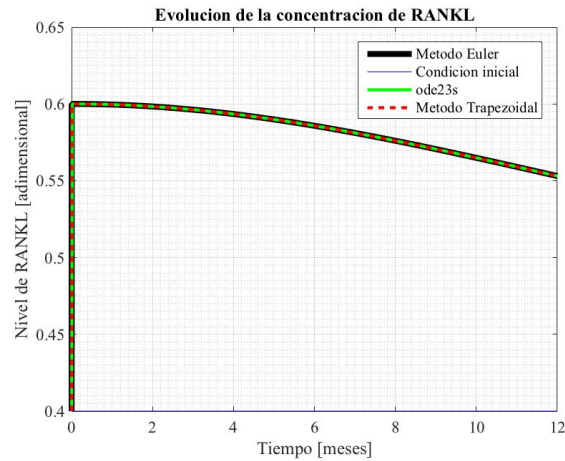


Figura 4.10. Concentración impuesta de RANKL

A continuación se presentan los resultados obtenidos de la misma forma que en el apartado anterior, ofreciendo las gráficas agrupadas y separando aquellas que resulten de especial interés para el análisis de la respuesta de los métodos de resolución. De hecho, al no pretender en esta parte del trabajo discutir la corrección del modelo sino evaluar la efectividad de los métodos de resolución, no se incluirán las evoluciones de todas las variables. Se quiere aclarar, por ello, que las variables cuya evolución aquí no se presenta no aportan información alguna que no quede ya reflejada en las gráficas que se muestran para el objetivo perseguido en esta parte concreta del trabajo.

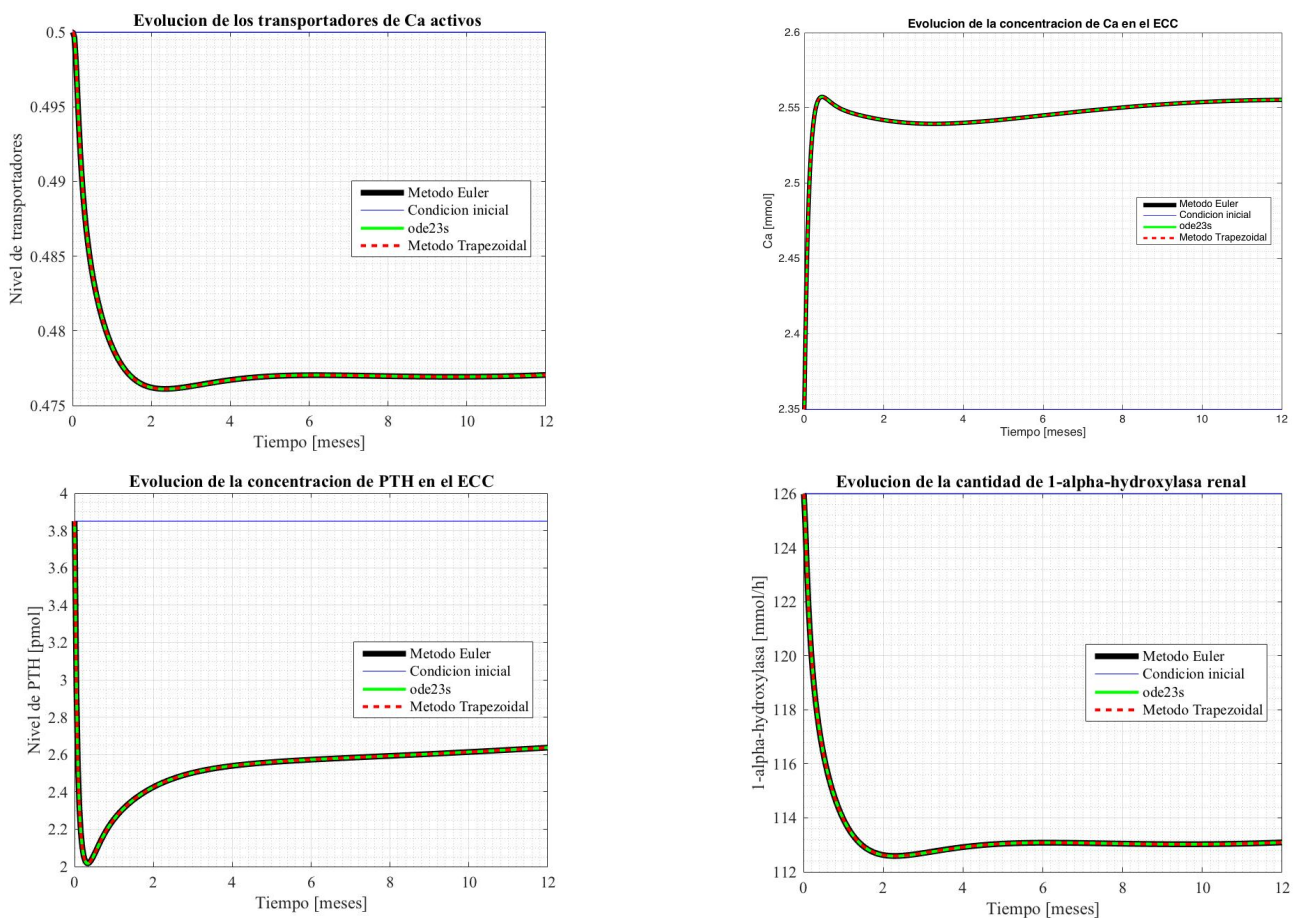


Figura 4.21. Evolución del sistema vascular en osteoporosis.

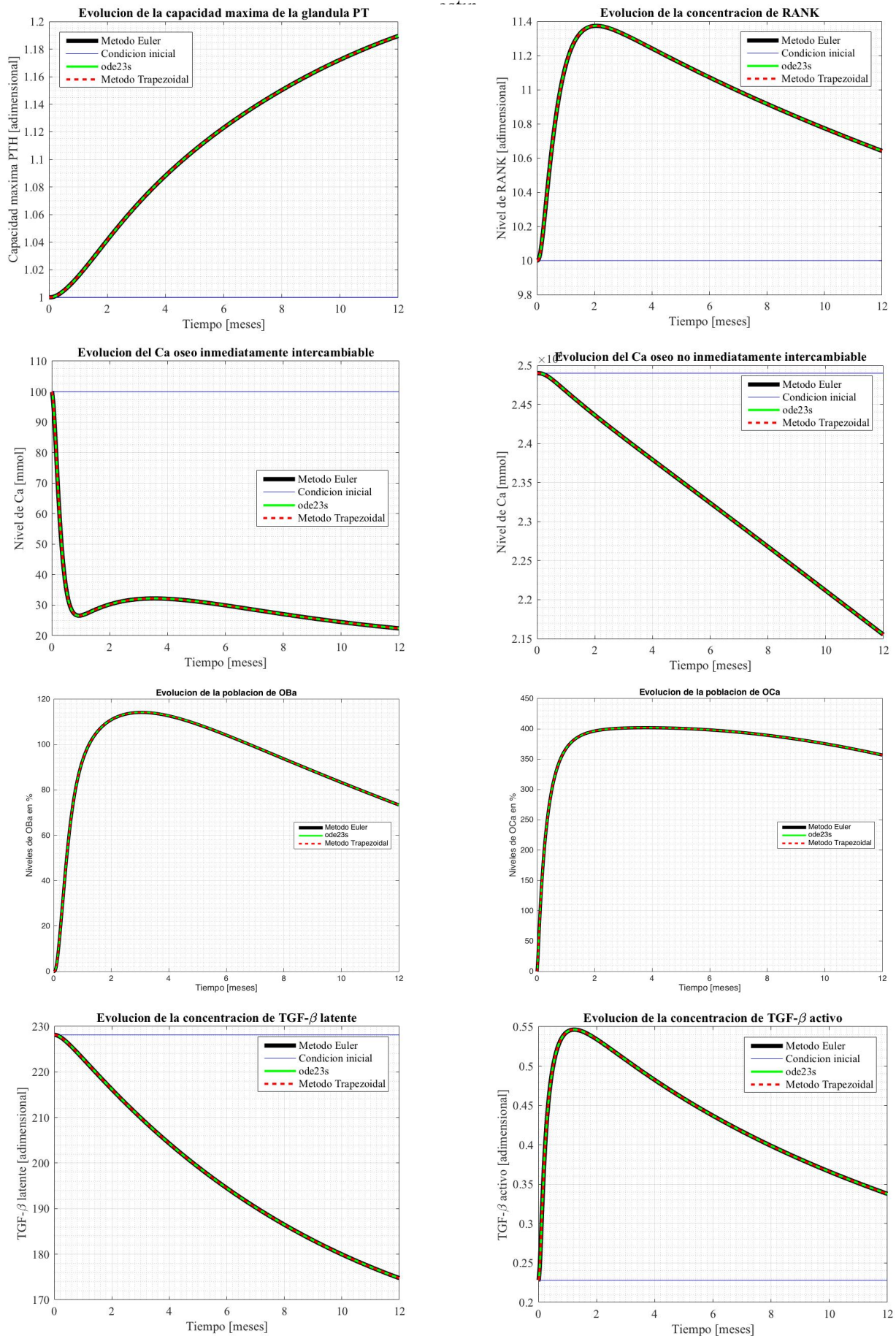


Figura 4.22. Evolución del sistema con presencia de osteoporosis.

Las figuras (4.21-4.22) evidencian que tanto el método trapezoidal como el método de Euler tienen capacidad suficiente para llevar a cabo la resolución del problema en este escenario. Se comprueba así que, también en casos en los que las variaciones son de mayor magnitud, hasta un 400% de aumento en la población de osteoclastos, los algoritmos implementados por el usuario son capaces de resolver de forma óptima el problema. Esto es cierto tanto para variables con dinámicas suficientemente rápidas como para alcanzar un estado de equilibrio en el periodo simulado como para aquellas en las que esto no se cumple. La importancia de esto último radica en que demuestra la capacidad de los métodos de integración para obtener buenos resultados en situaciones de no equilibrio, en la resolución de transitorios y en los primeros pasos tras la introducción de perturbaciones. La consecuencia es que los resultados serán fiables no solo una vez alcanzado el equilibrio sino también durante la evolución de las variables.

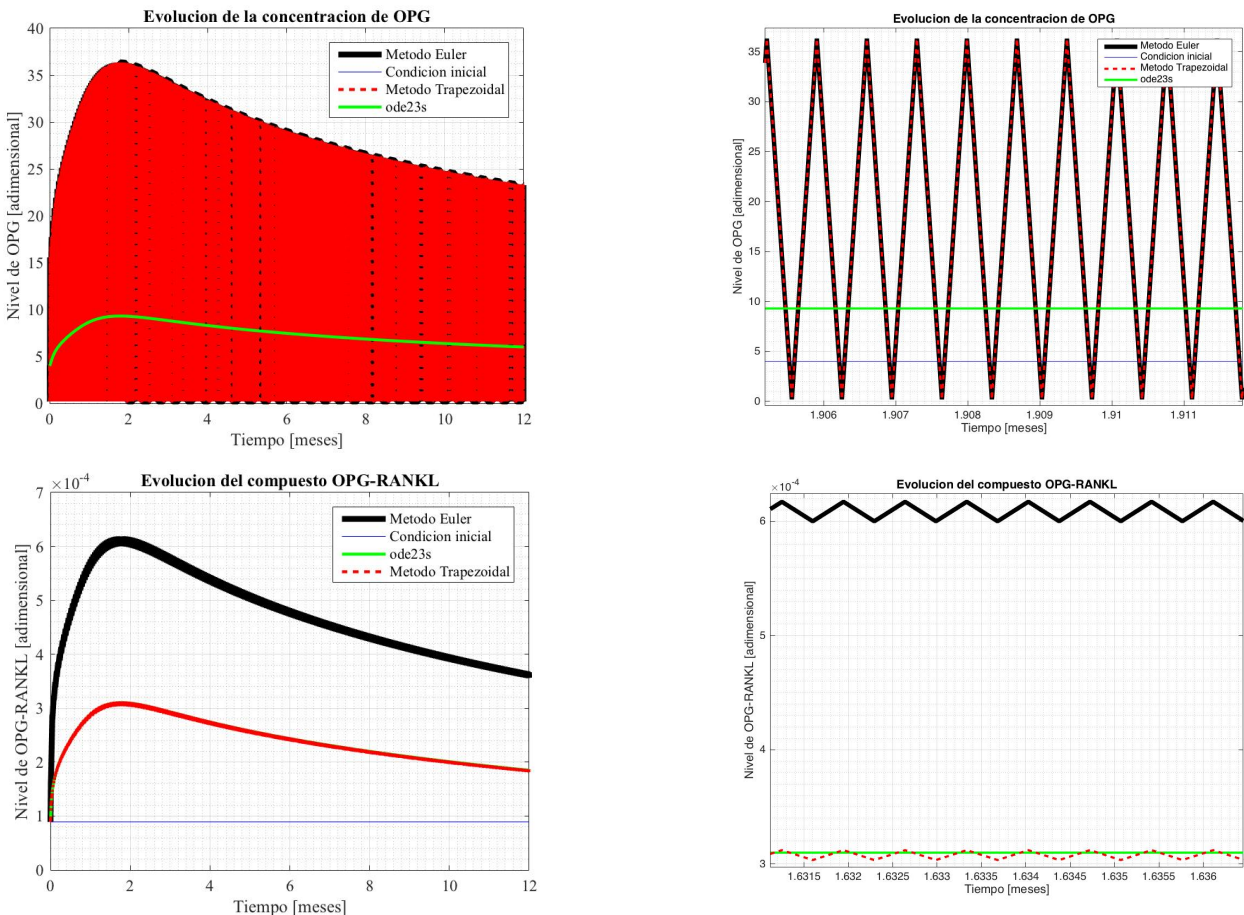


Figura 4.23. Evolución de la osteoprotegerina y su compuesto con RANKL

La respuesta de la proteína OPG al aumento de RANKL en simulación de osteoporosis postmenopáusica presenta el mismo problema para su obtención mediante los métodos implementados por el usuario que en los casos anteriores. Su rápida dinámica provoca un comportamiento oscilatorio de los resultados obtenidos mediante estos dos métodos. Pese a la presencia de una respuesta vibratoria se observa que su forma sigue la de la evolución obtenida mediante la función ode23s. En el caso de la resolución mediante el método trapezoidal de la concentración de compuesto OPG-RANKL no solo se observa que la forma de la respuesta es la misma que con la función ode23s sino que, además, sus oscilaciones tienen lugar alrededor de la respuesta obtenida mediante la función propia de Matlab®, presentando una amplitud muy reducida. Para finalizar el análisis de estas variables, se quiere señalar que los resultados mostrados en la figura (4.23) dejan patente que las oscilaciones en estas variables no afectan de forma significativa a la estabilidad del sistema ni a la capacidad de los métodos implementados por el usuario para obtener resultados satisfactorios.

Por último, debido a que el efecto de la osteoporosis sobre el organismo es la disminución de la densidad ósea, es importante comprobar la capacidad de los métodos de resolución de obtener dicha disminución ante un aumento de RANKL. Es evidente que si no reproducen correctamente la reducción de la densidad ósea los métodos de resolución implementados no serían de utilidad en este escenario.

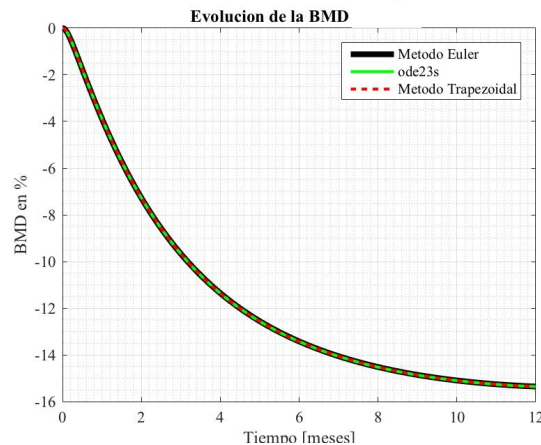


Figura 4.24. Evolución de la densidad mineral ósea en la osteoporosis

Con este último resultado queda definitivamente patente que los métodos de resolución de ecuaciones diferenciales empleados en este trabajo ofrecen una alternativa sobradamente fiable al uso de las funciones tipo ode propias del programa Matlab®. Se hace notar que no se aprecia diferencia entre los resultados obtenidos con ninguno de los tres métodos para casi todas las variables, siendo así todos ellos candidatos igualmente válidos para la resolución de este problema.

4.5 Osteoporosis con aumento en la ingesta de calcio

Se incluye un escenario de osteoporosis en el que, al mes de simulación, se introduce un aumento en la ingesta de calcio. De esta forma se podrá comprobar si se puede, al menos, paliar el efecto de la osteoporosis aumentando la cantidad de calcio en la dieta y si los métodos de resolución escogidos son capaces de representar el efecto combinado de estas dos perturbaciones al caso original. La introducción de estas variaciones se lleva a cabo mediante el uso de las variables c_RANKL y c_DI respectivamente, como en los casos en los que se introducía solamente una de las dos. En concreto en este caso se introduce un aumento del 50% en la concentración de RANKL y un 25% en la ingesta de calcio. Como las funciones necesarias para implementar esto ya se han detallado con anterioridad se puede proceder a la exposición de los resultados.

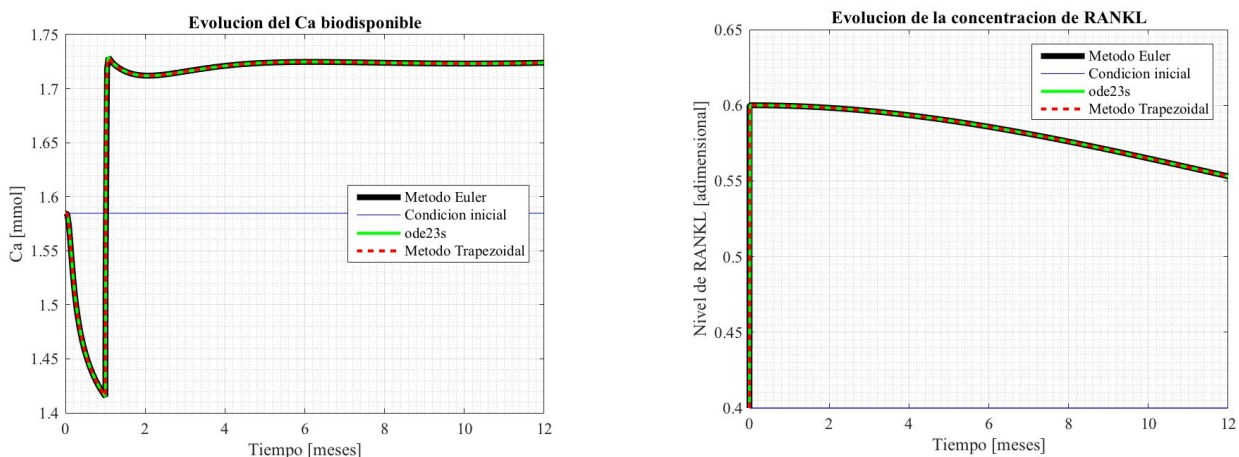


Figura 4.25. Evolución de las variables en las que se introducen las perturbaciones.

En la figura (4.25) se muestra la evolución de las dos variables más afectadas por los términos introducidos mediante los parámetros c . Por un lado, la concentración de RANKL queda determinada por la ecuación (4.2); y por otro, el aumento en la ingesta de calcio recae directamente sobre la biodisponibilidad de este mineral en el intestino. A partir de las variaciones en estas dos variables se obtendrán las respuestas de las demás, por lo que es importante que los tres métodos de resolución presenten los mismos resultados, ya que una variación en ellos supondría un error inicial que sería arrastrado en la resolución de las demás.

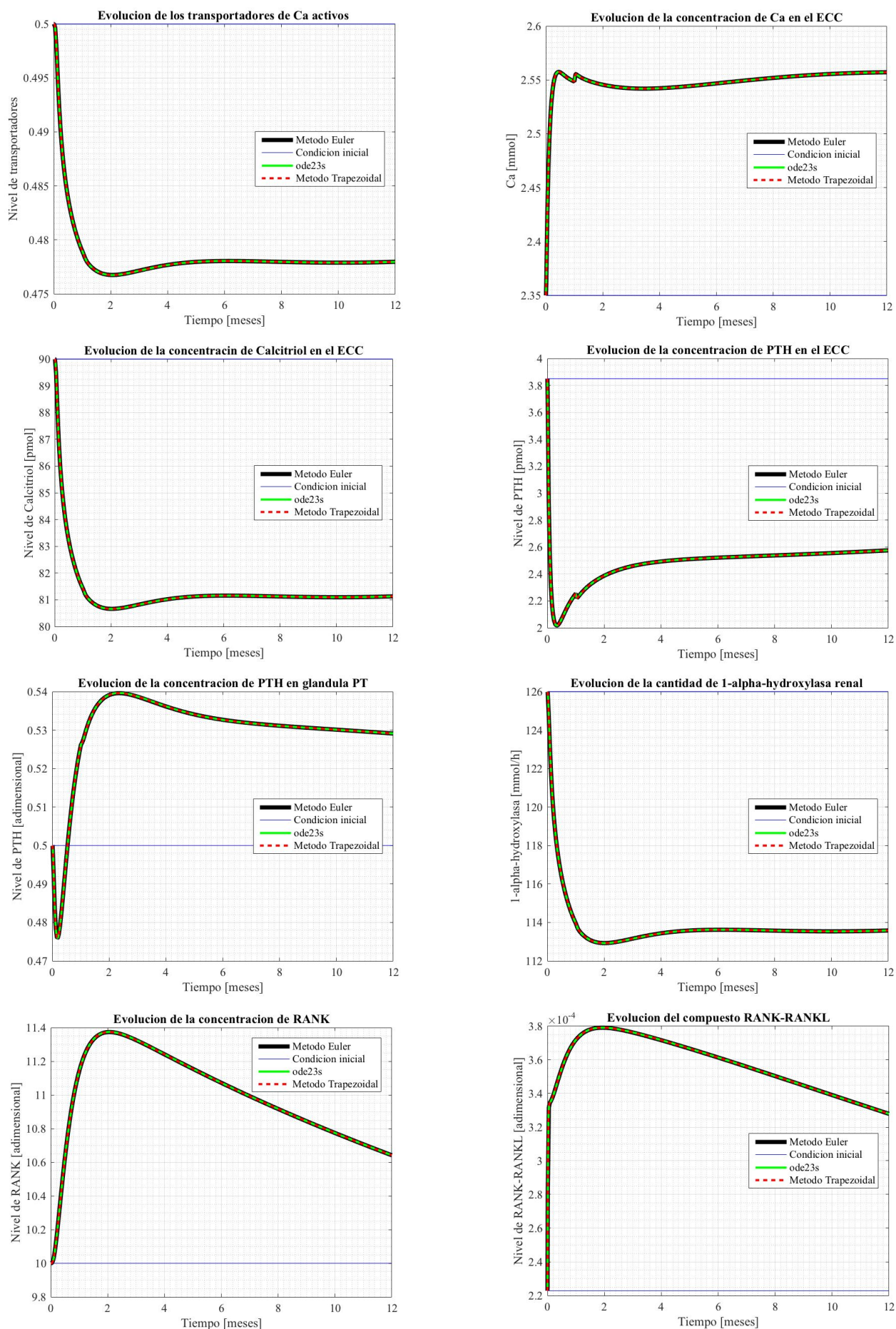


Figura 4.26. Evolución del sistema ante aumento en la ingesta de calcio durante osteoporosis.

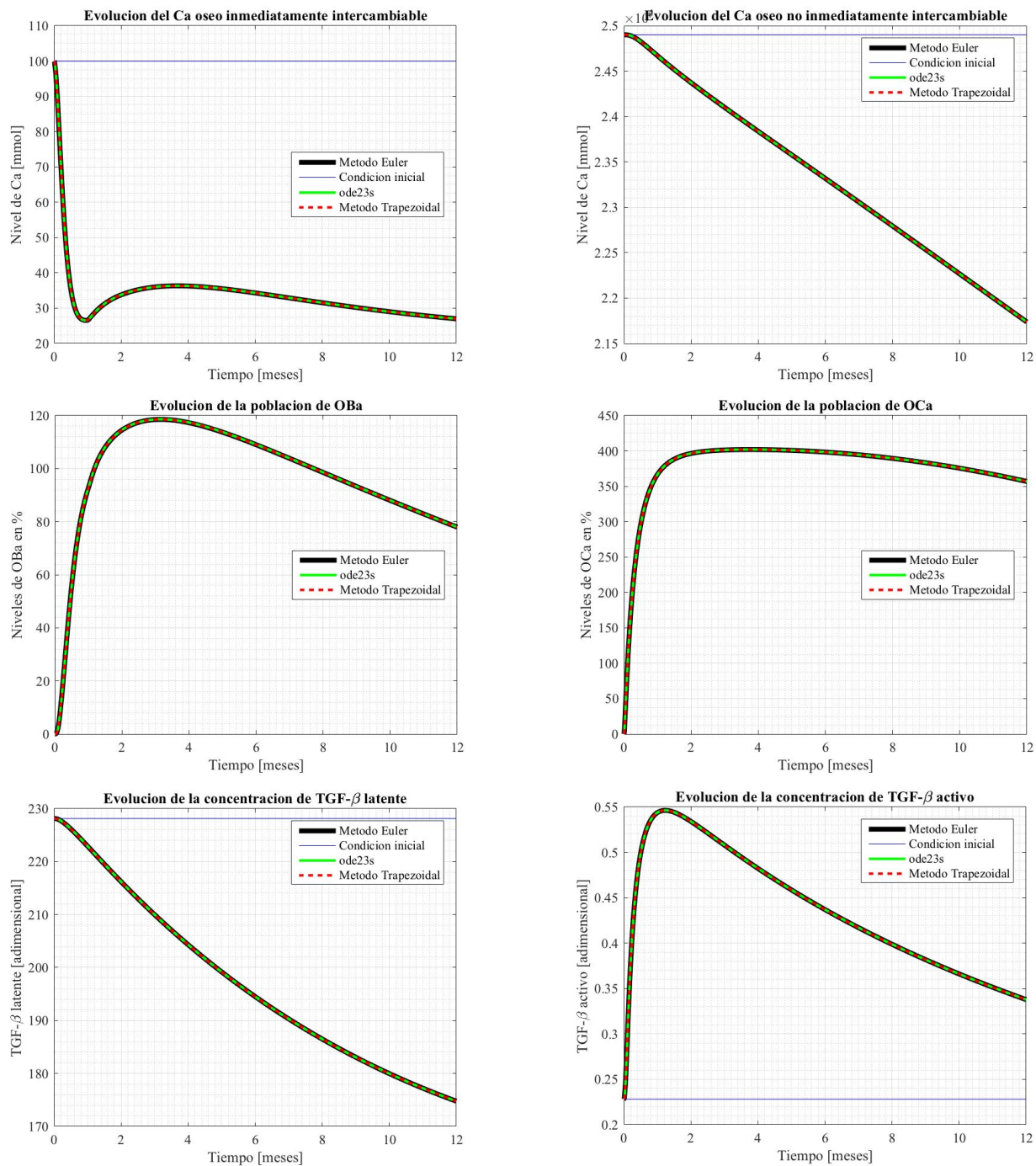


Figura 4.27. Respuesta del compartimento óseo al aumento de la ingesta de Ca durante osteoporosis.

En las figuras (4.26) y (4.27) se muestra la evolución de la mayoría de las variables del sistema en el escenario antes descrito, viéndose que los resultados obtenidos mediante el uso de los tres métodos de resolución utilizados se superponen. Se comprueba así que todos los métodos tienen la capacidad de resolver un caso en el que se introduce más de una perturbación satisfactoriamente. El punto en el que mejor se aprecia la precisión con la que los tres métodos resuelven el problema es al mes de comenzar la simulación, en las variables que, como la concentración de Ca en plasma, se aprecia un pico en la respuesta originado por la introducción del aumento en la ingesta de calcio. El hecho de que incluso en este punto los resultados sean los mismos empleando los tres métodos certifica que todos ellos ofrecen precisión suficiente para ser fiables. Esto se debe a que este punto podría ser considerado crítico ya que en él se solapan el transitorio derivado del aumento en la concentración de RANKL con el punto de introducción del aumento en la ingesta de calcio y su correspondiente transitorio.

En cuanto al efecto derivado de aumentar la ingesta de calcio, este es difícilmente apreciable salvo en las variables que presentan el pico de respuesta al mes de simulación. La respuesta de la mayoría de variables se ve afectada muy levemente por el aumento del calcio ingerido, apenas siendo perceptible su efecto a simple vista. Esto es razonable si se piensa en el orden de magnitud de las variaciones que derivan del aumento de la ingesta de calcio y del aumento del RANKL de forma independiente, siendo mucho mayor el efecto del aumento en el RANKL.

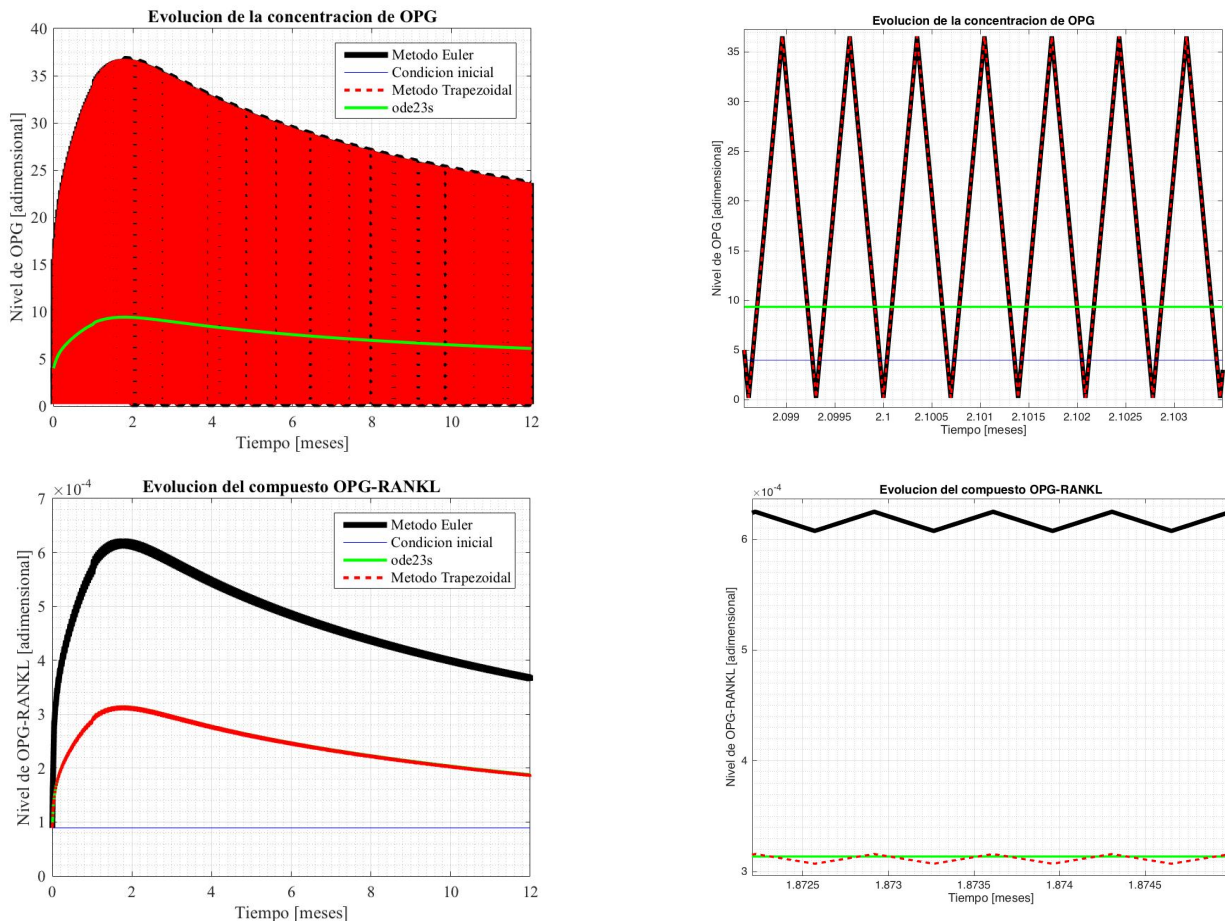


Figura 4.28. Respuesta de la OPG al aumento en la ingesta de calcio durante osteoporosis.

Los resultados mostrados para la proteína osteoprotegerina son en este caso prácticamente idénticos al escenario anterior. Se pueden apreciar las mismas oscilaciones en las respuestas de la concentración de la proteína y de su compuesto con el RANKL que las obtenidas con la introducción de la osteoporosis sin aumento de la ingesta de calcio. Por ello la información obtenida de estos resultados es la misma que la expuesta en el apartado 4.4.

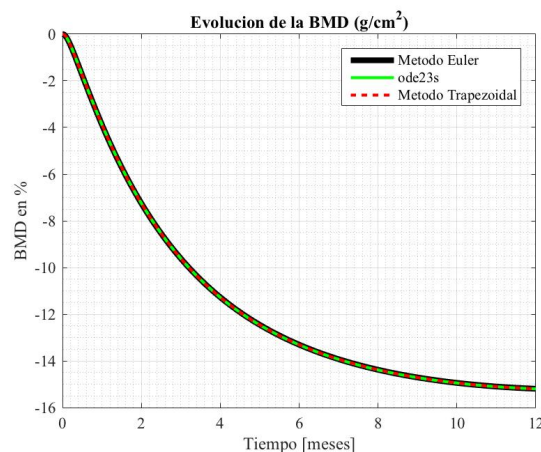


Figura 4.29. Densidad mineral ósea.

Como en este escenario la osteoporosis sigue siendo el factor más determinante en la respuesta del sistema, la densidad mineral ósea continúa poseyendo un gran peso a la hora de evaluar los métodos de resolución y la precisión del modelo. En este caso la BMD responde con una disminución desde el momento del aumento del RANKL, comenzando con un acusado descenso que se reduce a medida que transcurre el tiempo estabilizándose así la respuesta del sistema hacia un estado de equilibrio. Esto queda perfectamente representado con los resultados obtenidos mediante los tres métodos de resolución comparados.

De nuevo se comprueba que tanto el método de resolución explícito como el implícito consiguen buenos resultados y se postulan así como alternativas viables al *solver* tipo ode.

4.6 Tratamiento con teriparatida

La teriparatida (TPTD) es un medicamento empleado en el tratamiento de enfermedades óseas como la osteoporosis. Se trata de un compuesto que produce los efectos de la hormona paratiroidea en el organismo, ya que su composición es la de la parte activa de esta hormona, en concreto los primeros 34 aminoácidos que la constituyen. Su uso está recomendado en el tratamiento de pacientes con afectaciones severas de osteoporosis, habiendo sido probada su efectividad en la mejora de la calidad de vida y la reducción del dolor vertebral y de la incidencia de fracturas [19]. La forma en la que se administre el fármaco determina los efectos que este tendrá en el sistema, pues una administración continua de TPTD resulta en la pérdida neta de masa ósea debido al aumento de la osteoclastogénesis sobre la proliferación de osteoblastos mientras que una administración de una dosis diaria favorece la formación de hueso mediante el aumento de la actividad osteoblástica sobre la reabsorción ósea, dando lugar a un aumento en la remodelación ósea. Debido a esto, el tratamiento con teriparatida recomendado es de dosis diarias de 20 μg inyectados de manera subcutánea. La duración del tratamiento está establecido entre 18 y 24 meses habitualmente [19], pero en este trabajo se simulará el efecto de 60 dosis de TPTD administradas de forma diaria desde 30 días después del comienzo de la simulación hasta el final del tercer mes de simulación. Esta decisión se toma con intención de reducir el tiempo de computación requerido para la resolución del problema, que puede extenderse innecesariamente al introducir una dosis diaria durante más de un año, a la par que se obtenga información relativa a la capacidad de los métodos de resolución para obtener una solución al problema en los transitorios derivados del comienzo y la finalización del tratamiento.

Para implementar en el sistema el tratamiento con TPTD se deben añadir dos compartimentos, correspondientes a la teriparatida que llega al torrente sanguíneo y la que se encuentra en el compartimento subcutáneo. De esta forma se puede realizar la administración subcutánea y calcular el flujo del fármaco desde este compartimento hacia el torrente sanguíneo. Al introducir dos nuevas variables (TPTD subcutánea y TPTD plasmática) se hace necesario implementar en el sistema las ecuaciones que rigen su evolución. Esto se realiza siguiendo las pautas expuestas en [5], lo que lleva a los siguientes términos.

$$\frac{dA_{33}}{dt} = -k_{33-34} \cdot A_{33} \quad (4.3)$$

$$\frac{dA_{34}}{dt} = k_{33-34} \cdot A_{33} - k_{34D} \cdot A_{34} \quad (4.4)$$

Donde A_{33} representa la teriparatida presente en el compartimento subcutáneo, A_{34} la teriparatida que llega al torrente sanguíneo, k_{33-34} es la constante de intercambio entre los compartimentos y posee un valor de $k_{33-34} = 0.658898 \text{ h}^{-1}$, y k_{34D} representa la constante de velocidad de degradación de la TPTD y se le asigna un valor de $k_{34D} = 10,4 \text{ h}^{-1}$.

La TPTD, una vez en el torrente sanguíneo, afecta a la concentración de hormona paratiroidea mediante el flujo representado por el tercer término de la ecuación (4.5).

$$\frac{dA_7}{dt} = H_{4,10-7}^- \cdot \frac{A_{10}}{0.5} \cdot A_{11} - k_{7D} \cdot A_7 + k_{33-34} \cdot A_{33} \quad (4.5)$$

Una vez aclarado el modo de implementar el tratamiento con teriparatida en el sistema, se procede a la exposición de los resultados obtenidos. Se quiere adelantar que, debido al carácter diario de la administración del fármaco, muchos de los resultados se presentarán junto con uno o dos detalles de los mismos de forma que

se pueda apreciar la evolución de las variables durante la duración del tratamiento correctamente. Esto se lleva a cabo con el fin de facilitar la comprensión de la respuesta del sistema y de hacer posible la comparación de los resultados obtenidos con cada método, pues sin la inclusión de una representación de menor escala esto se hace imposible en algunas variables.

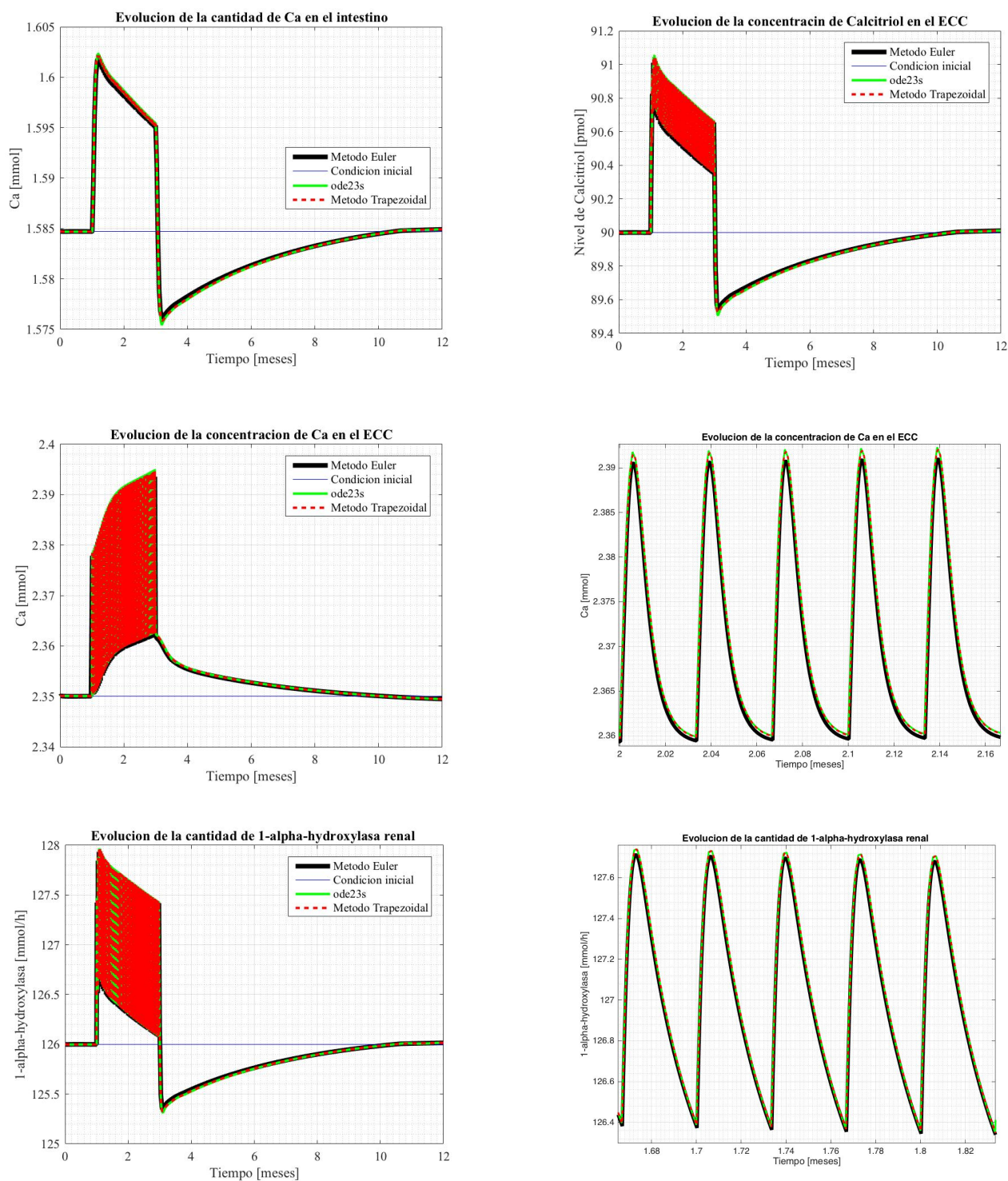


Figura 4.30. Efecto sobre el compartimento vascular del tratamiento con TPTD

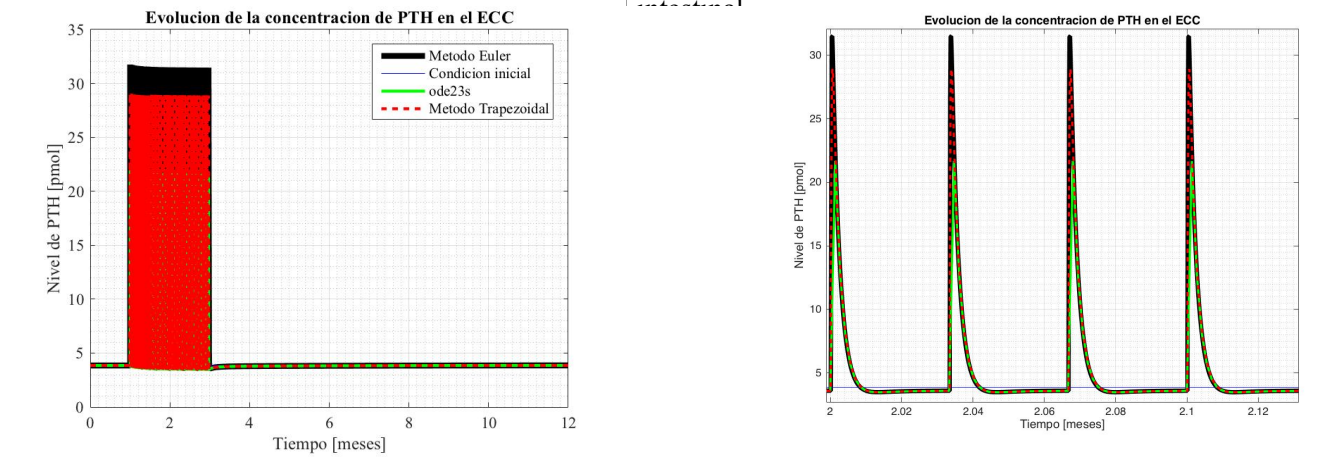


Figura 4.11. Respuesta hormonal al tratamiento con TPTD.

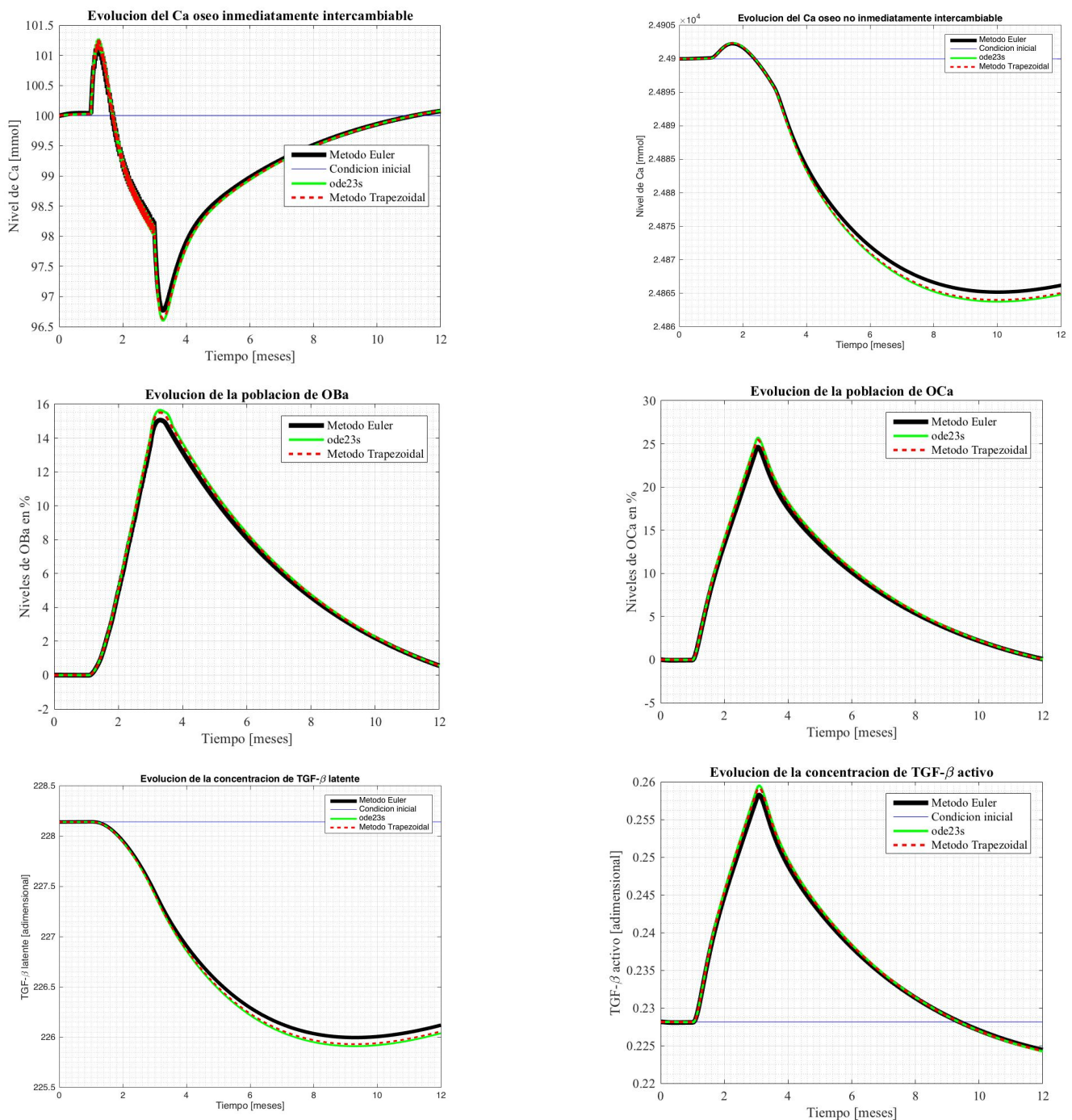


Figura 4.32. Respuesta ósea al tratamiento con TPTD.

De las figuras (4.30–4.33) se pueden extraer un buen número de datos sobre el modelo y sobre los métodos de resolución. Lo más evidente es la diferente respuesta que muestran el sistema óseo y el sistema vascular, siendo oscilatoria en el sistema vascular a diferencia que en el hueso. El calcio inmediatamente intercambiable, sin embargo, sí presenta oscilaciones en su respuesta. Se verifica así de nuevo la existencia de diversas dinámicas en el sistema, confirmando la rigidez de este y la necesidad de investigar la respuesta de diferentes métodos de resolución de ecuaciones diferenciales. Esto resulta lógico si se piensa que para llevar a cabo las acciones sobre el hueso se han de poner en marcha los mecanismos necesarios para producir, aglomerar y activar varias células diferentes que conformen las BMUs, ralentizando la respuesta de este sistema frente a otros como el vascular. La presencia de diferentes dinámicas permite comprobar que, también en este escenario, el método trapezoidal ofrece mayor precisión en la resolución de variables con dinámicas más rápidas que el método de Euler. Esto puede observarse perfectamente en el detalle de la gráfica que muestra la evolución de la concentración de PTH en plasma. Además, en este escenario también se observan diferencias en los resultados obtenidos para variables de dinámicas más lentas, como la evolución de la concentración de TGF- β latente o el calcio no inmediatamente intercambiable, lo que implica que la diferencia en las respuestas oscilatorias sí se traslada a aquellas con dinámicas más lentas en este caso. La consecuencia directa de esto es que el método trapezoidal, y por extensión los implícitos, muestran un rendimiento visiblemente mayor que el método de Euler, y por extensión los explícitos, en este escenario.

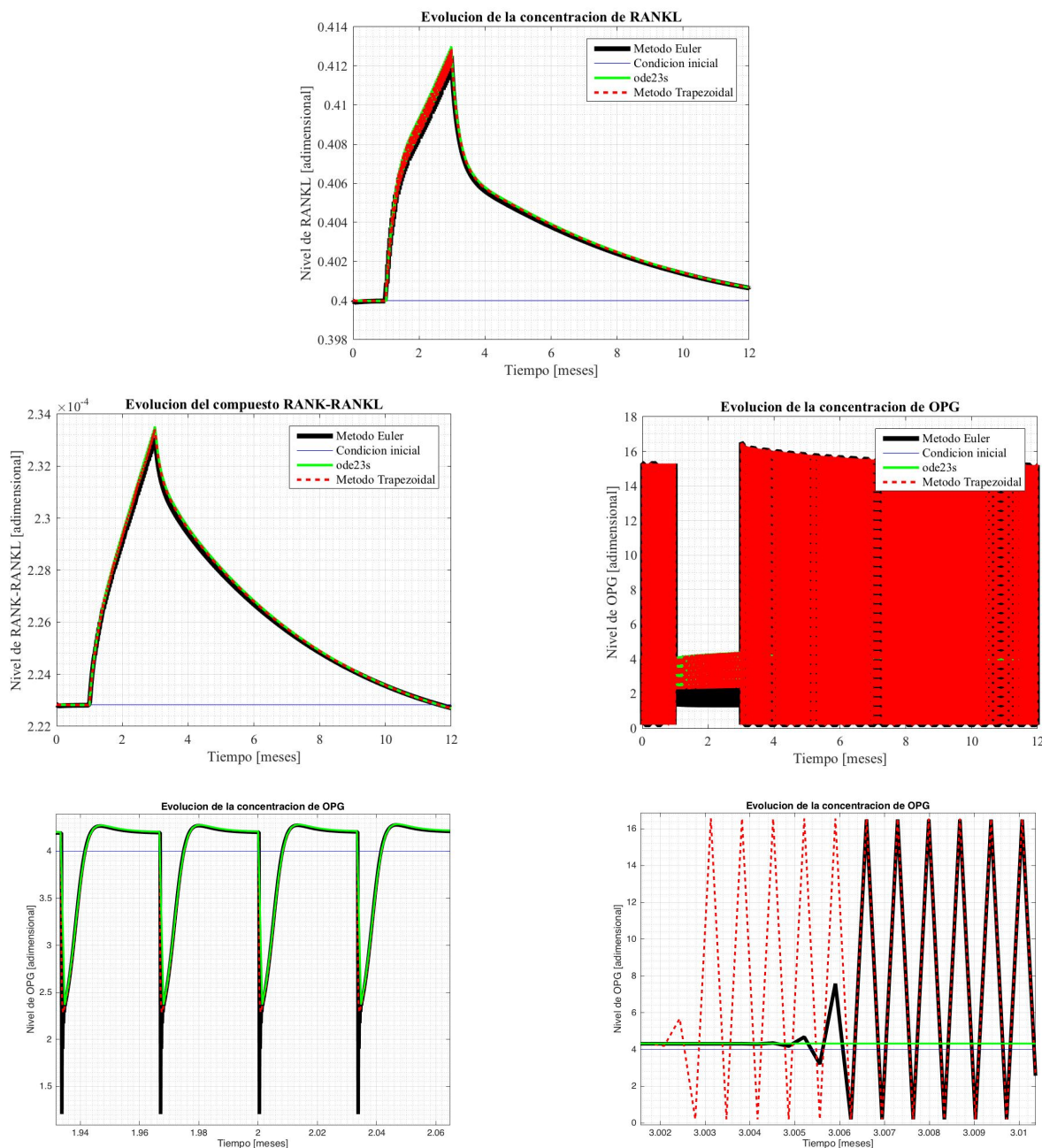


Figura 4.33. Respuesta del sistema de señalización RANK/RANKL/OPG al tratamiento con TPTD.

Al igual que en los casos anteriores la respuesta de la osteoprotegerina muestra un comportamiento diferente al del resto de las variables. En esta ocasión esa diferencia de comportamiento se manifiesta mediante la aparición de dos regímenes oscilatorios distintos, que presentan amplitudes, evoluciones y frecuencias diferentes. Es este el motivo por el cual en la figura (4.33) se incluyen dos detalles de la respuesta de esta variable, en lugar de uno como se hacía en los apartados anteriores (4.1 - 4.5). En estos detalles se puede observar cómo durante el periodo de tratamiento con teriparatida la respuesta de la OPG está determinada por la administración del fármaco, coincidiendo la frecuencia de la respuesta con la de las dosis administradas, mientras que fuera de este periodo la frecuencia de la respuesta aumenta considerablemente. Gracias a estos dos detalles de la respuesta se puede confirmar que, durante los dos meses de duración del tratamiento, el método trapezoidal devuelve una solución bastante más próxima a la obtenida por ode23s que el método de Euler. Sin embargo, fuera de este periodo ambos métodos arrojan los mismos resultados, coincidiendo la respuesta de ambos en frecuencia y amplitud. Esto confirma lo expuesto en el párrafo anterior, que para el tratamiento con TPTD el método trapezoidal ofrece mejores prestaciones que el de Euler, lo cual es razonable a la vista de los resultados obtenidos para las variables que presentan oscilaciones en sus respuestas en todos los casos. Por tanto, es razonable asumir que, en general, en los escenarios en los que se introduzcan perturbaciones cíclicas, pulsátiles u oscilatorias el método de resolución de ecuaciones diferenciales basado en la regla trapezoidal, y por extensión los métodos implícitos, presentará un mejor rendimiento para la resolución de este sistema que los métodos explícitos. Se quiere puntualizar que esto último no implica, sin embargo, que el método de Euler ofrezca resultados inaceptables ni que se descarte directamente su uso para la resolución del sistema bajo estudio, sino que su empleo ha de llevarse a cabo teniendo en cuenta sus limitaciones y conociendo que existen alternativas más precisas.

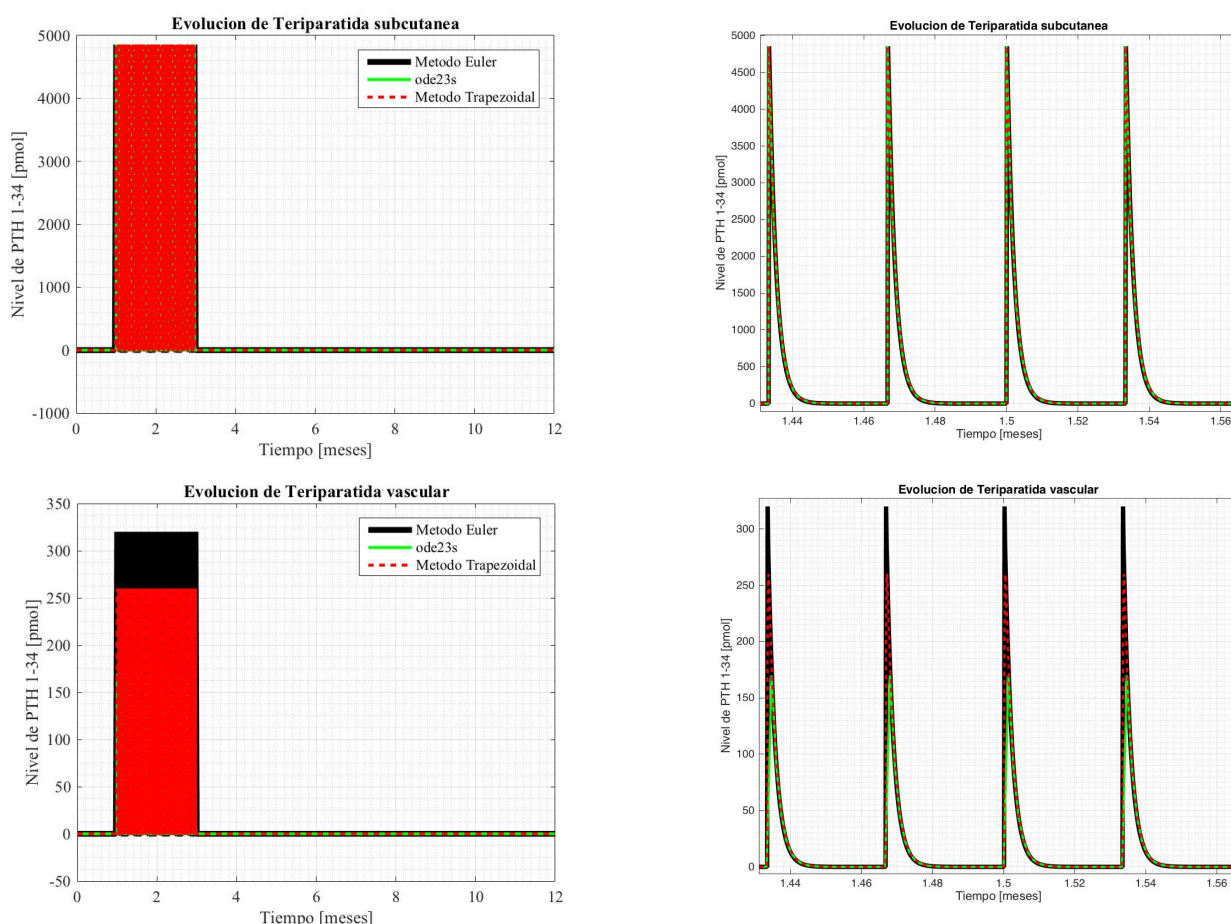


Figura 4.34. Administración y distribución de teriparatida.

Se presentan los resultados de las variables añadidas A_{33} y A_{34} para facilitar la comprensión de los resultados obtenidos. En estas gráficas se muestra la evolución de la perturbación que determina la respuesta del sistema, pudiéndose ver claramente que la frecuencia con la que se introduce la perturbación es la misma que la frecuencia de la respuesta, esto es particularmente interesante para la respuesta de la OPG, como ya se comentó en el párrafo anterior, debido al comportamiento de esta proteína. También se puede observar que el

paso del fármaco desde el compartimento subcutáneo al vascular se resuelve de forma más exacta mediante el método trapezoidal, siendo entonces fácil de comprender que los resultados expuestos presenten este mismo comportamiento, ya que incluso la perturbación se introduce ligeramente modificada en el sistema al ser resuelto con métodos diferentes. No obstante, esto no debe interpretarse como una limitación determinante del método de Euler, sino que a la vista de estos resultados cabe destacar su estabilidad, ya que recibiendo la perturbación modificada no devuelve una desviación muy marcada en la respuesta.

Para concluir el análisis de este escenario solo queda observar los resultados obtenidos en referencia a las características del hueso, que en última instancia son variables de gran interés al desarrollar un modelo que aúne las ecuaciones que describen la homeostasis del calcio con las que rigen la remodelación ósea.

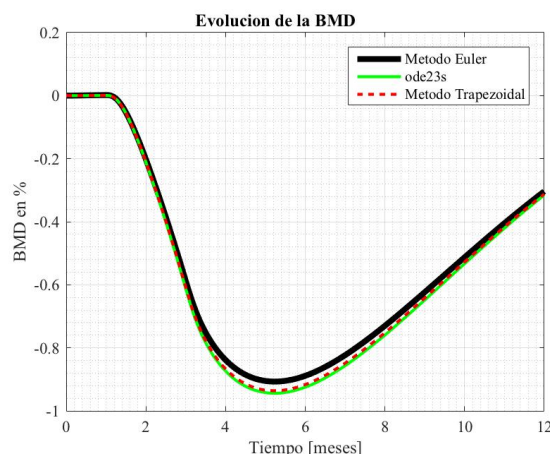


Figura 4.35. Evolución de la densidad mineral ósea ante el tratamiento con TPTD

Lo primero que salta a la vista es que el efecto del tratamiento con teriparatida es una reducción en la densidad mineral ósea. Esto puede parecer contradictorio con el objetivo del tratamiento, que es el aumento en la producción de hueso, pero es la consecuencia natural del aumento en la remodelación ósea, ya que para la formación de hueso es necesario que primero exista una etapa de reabsorción ósea en la que se descalcifica el hueso tras la cual se deposita osteoide, que no está mineralizado. Además, el objetivo de esta parte del trabajo es el de evaluar el correcto funcionamiento de los métodos de resolución de ecuaciones diferenciales empleados, no el de evaluar el modelo. Respecto a esto se observa que todos los resultados siguen una misma evolución, muy similar entre ellos, encontrándose solo una ventana de unos 3 meses, una vez concluido el tratamiento, en la que se pueden apreciar diferencias en los resultados. En esta ventana, como era de esperar, se vuelve a verificar la mayor precisión del método trapezoidal sobre el de Euler.

4.7 Tiempos de ejecución

Hasta el momento solo se han comparado entre sí los resultados obtenidos en Matlab® mediante el uso de la función ode23s, el método de Euler y el método trapezoidal, estos dos últimos implementados por el usuario. La comparación se ha realizado asumiendo como correctos los resultados que devuelve la función ode23s, basando esto en el análisis del modelo realizado en [5]. Sin embargo, esto no es suficiente para valorar los métodos, pues también debe tenerse en cuenta el tiempo de ejecución y el coste computacional que conllevan. Es razonable establecer que, si un método de resolución conlleva un coste computacional mucho más elevado que los demás o emplea un tiempo de ejecución notablemente mayor su utilización solo estaría justificada por un significativo aumento en la precisión o estabilidad de la solución. Como se ha podido comprobar, analizando todos los escenarios expuestos, esto no se cumple con el empleo de ninguno de los métodos estudiados. Si bien el método trapezoidal ofrece resultados más ajustados y estables que el de Euler, siendo esto más notable en el entorno de las condiciones de equilibrio y en los escenarios con respuestas oscilatorias, las diferencias apreciadas son mínimas y tienen muy poco efecto sobre la descripción general de la respuesta del sistema a diversas perturbaciones.

Debido a las razones expuestas en el párrafo anterior, para el modelo bajo estudio y los escenarios analizados en este trabajo, el tiempo de ejecución será el factor principal a la hora de determinar qué método de resolución

de ecuaciones diferenciales ofrece mejores prestaciones. Se presenta por ello a continuación una tabla que recoge los tiempos de ejecución de cada método de resolución en los diferentes escenarios estudiados.

Tabla 4-1. Tiempos de ejecución del programa

Método	Equilibrio	c_D1=0.5	c_D1=-0.25	c_RANKL=0. 5	c_RANKL=0. 5 c_D1=0.25	60 dosis TPTD
ode23s	0.988 s	4.32 s	2.856 s	3.022 s	3.435 s	5.036 min
Euler	1.316 min	1.454 min	1.38 min	1.417 min	1.528 min	1.77 min
Trapezoidal	8.13 min	8.87 min	9.06 min	8.929 min	9.201 min	10.5 min

Viendo los tiempos de ejecución de cada uno de los métodos de resolución de ecuaciones diferenciales comparados, es evidente que el más óptimo es el que ofrece el propio programa Matlab®, pero este método se por las razones expuestas en el capítulo 3, en la subsección 3.2.2.3 en referencia a la pila de osteoide (figura 3.3b). Además se observa que, al introducir el tratamiento con teriparatida, el tiempo de ejecución se ve severamente incrementado, de hecho pasa de ser del orden de 1s a ser del orden de $3 \cdot 10^3$ s. Esto sucede con la simulación de tan solo dos meses de tratamiento, cuando realmente este dura entre 18 y 24 meses [19], lo cual desaconseja su uso para la resolución del sistema bajo tratamiento con teriparatida. Esto, junto con el tiempo de ejecución requerido por el método trapezoidal (alrededor de 6 veces superior al del método de Euler) deriva en la elección del método de Euler como el más apto para llevar a cabo la resolución del modelo que se plantea como segundo objetivo de este trabajo.

Es lógico que el método trapezoidal requiera mucho más tiempo de ejecución ya que presenta más variables intermedias y cálculos en cada paso de integración, se trata de un proceso iterativo y ejecuta dos pasos del método de Euler para calcular la primera aproximación de cada paso de integración. No obstante, el aumento de la precisión reflejado en los resultados obtenidos no justifica el empleo de tantos recursos añadidos o del tiempo de ejecución tan superior al método de Euler, ya que los resultados del método de Euler son suficientemente precisos.

Por todo lo anterior se justifica el uso del método de Euler como método de resolución para llevar a cabo el estudio de los cambios introducidos al modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea de M.C. Peterson y M. M. Riggs frente al modelo original. Recordando que han de tenerse en cuenta las limitaciones de este método al hacer uso de él.

5 COMPARACIÓN DE LOS MODELOS

Una vez que se ha encontrado un método de resolución de ecuaciones diferenciales satisfactorio se puede llevar a cabo la resolución del nuevo modelo propuesto en este trabajo y su comparación con el modelo original. Para poder determinar la capacidad del nuevo modelo de reproducir el comportamiento del organismo ante diversos escenarios y estados de enfermedad, pues no hay que olvidar que este es el objetivo con el que se creó originalmente el modelo de Peterson y Riggs [4], es necesario ponerlo a prueba ante distintas perturbaciones. Con este fin se compararán bajo este epígrafe los resultados obtenidos utilizando el modelo modificado que se detalla en este trabajo con los obtenidos por el modelo original de Peterson y Riggs en los casos descritos en los apartados del capítulo anterior (4.1–4.5). Estos casos son los de equilibrio, aumento en la ingesta de calcio, disminución en la ingesta de calcio, aumento de RANKL simulando osteoporosis y acción conjunta de aumento de RANKL y aumento en la ingesta de calcio.

Como en el capítulo 4, se llevarán a cabo simulaciones de un año de duración en todos los escenarios, salvo en el estado de equilibrio, que se realiza la simulación de diez años para permitir al sistema alcanzar el nuevo estado de equilibrio. Se requiere hacer uso del periodo de diez años en este estado porque será relevante para la correcta evaluación del modelo comprobar si logra alcanzar un nuevo equilibrio y si este se encuentra en el entorno del estado inicial. Esto se debe a que, de no cumplirse esta condición, el modelo no cumpliría la condición de estabilidad y los resultados no tendrían fiabilidad.

Se presentan, pues, los resultados obtenidos empleando el nuevo modelo desarrollado comparados con los resultados del modelo original. Se hace notar que, al haber explicado ya en el apartado anterior la forma de introducir las perturbaciones en la simulación, no se repetirá esta explicación y se procederá directamente a la exposición y análisis de los resultados.

5.1 Equilibrio

Siguiendo la misma línea de acción que en el apartado 4.1 se parte de la simulación en estado de equilibrio de los modelos. Al constituir las condiciones iniciales un estado de equilibrio estable y al no haber incorporado perturbación alguna en la simulación, se espera que el sistema evolucione hacia un estado de equilibrio que se encuentre en el entorno del punto inicial.

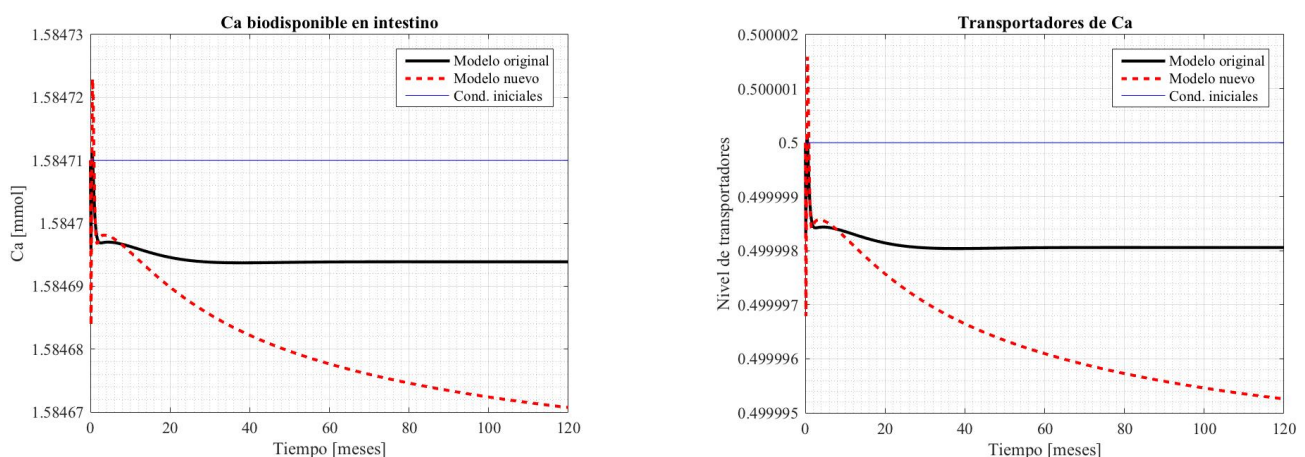


Figura 5.1. Evolución del compartimento intestinal en equilibrio.

La evolución de las variables que forman parte del compartimento intestinal es la esperada en este escenario. Ambas muestran leves perturbaciones iniciales, consistentes con el uso del método de Euler durante los primeros pasos en equilibrio, y se van estabilizando a medida que pasa el tiempo hacia un valor muy próximo al inicial. De hecho, se observa que las variaciones que presenta el nuevo modelo son del orden del 0.001%.

En comparación con el modelo original se puede apreciar que el nuevo modelo se aleja ligeramente más de las condiciones iniciales, algo razonable puesto que estas condiciones se obtuvieron en muchos casos al resolver el modelo original imponiendo variaciones nulas de las variables. Estos resultados son satisfactorios y muestran la capacidad del nuevo modelo para mantener en este compartimento la estabilidad.

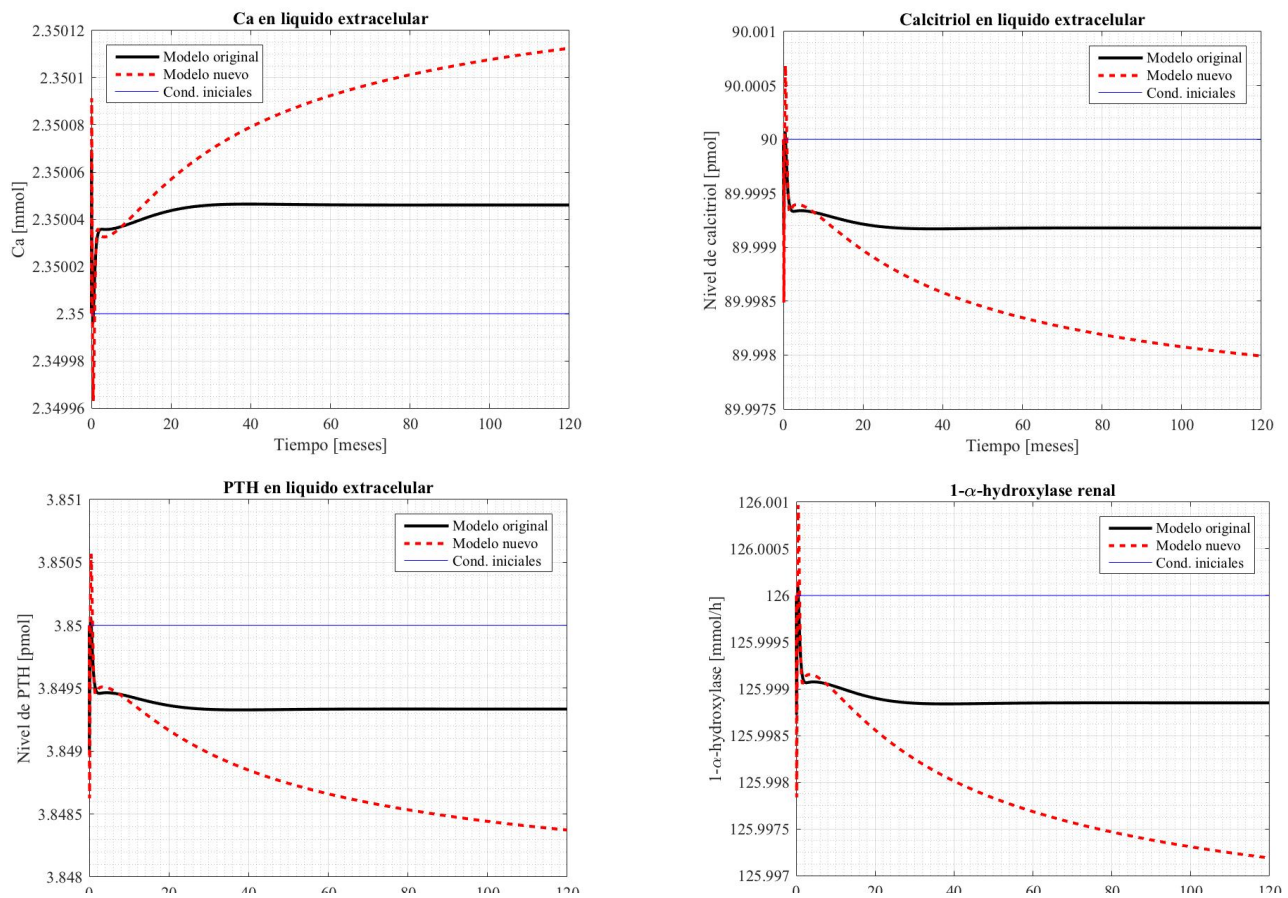


Figura 5.2. Evolución en equilibrio de los sistemas vascular y renal.

Los compartimentos vascular y renal presentan el mismo comportamiento que el intestinal. Tras unos primeros meses en los que el sistema sufre fluctuaciones comienza a estabilizarse antes de que transcurra un año y así continúa, sin presentar inestabilidades. Se observa que las variaciones de los estados inicial y final continúan siendo mínimas, alrededor del 0.04% para la concentración de hormona paratiroidea y del orden de $1 \cdot 10^{-3} \%$ para las demás variables. De nuevo se da la circunstancia de mantenerse más próximo al estado inicial el modelo original, pero las magnitudes de las variaciones son perfectamente asumibles, siendo los resultados favorables también en estos sistemas.

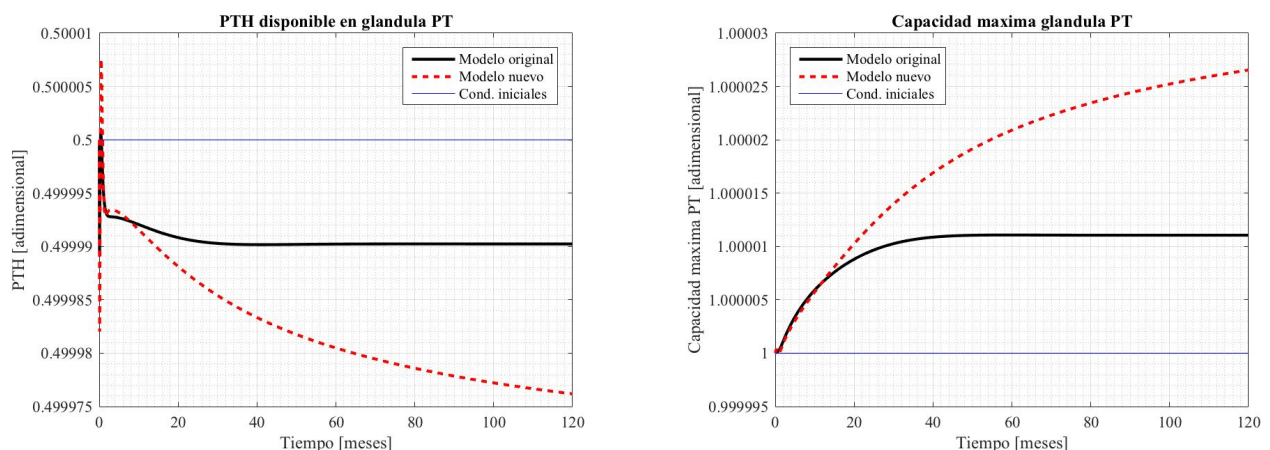


Figura 5.3. Glándula PT en equilibrio.

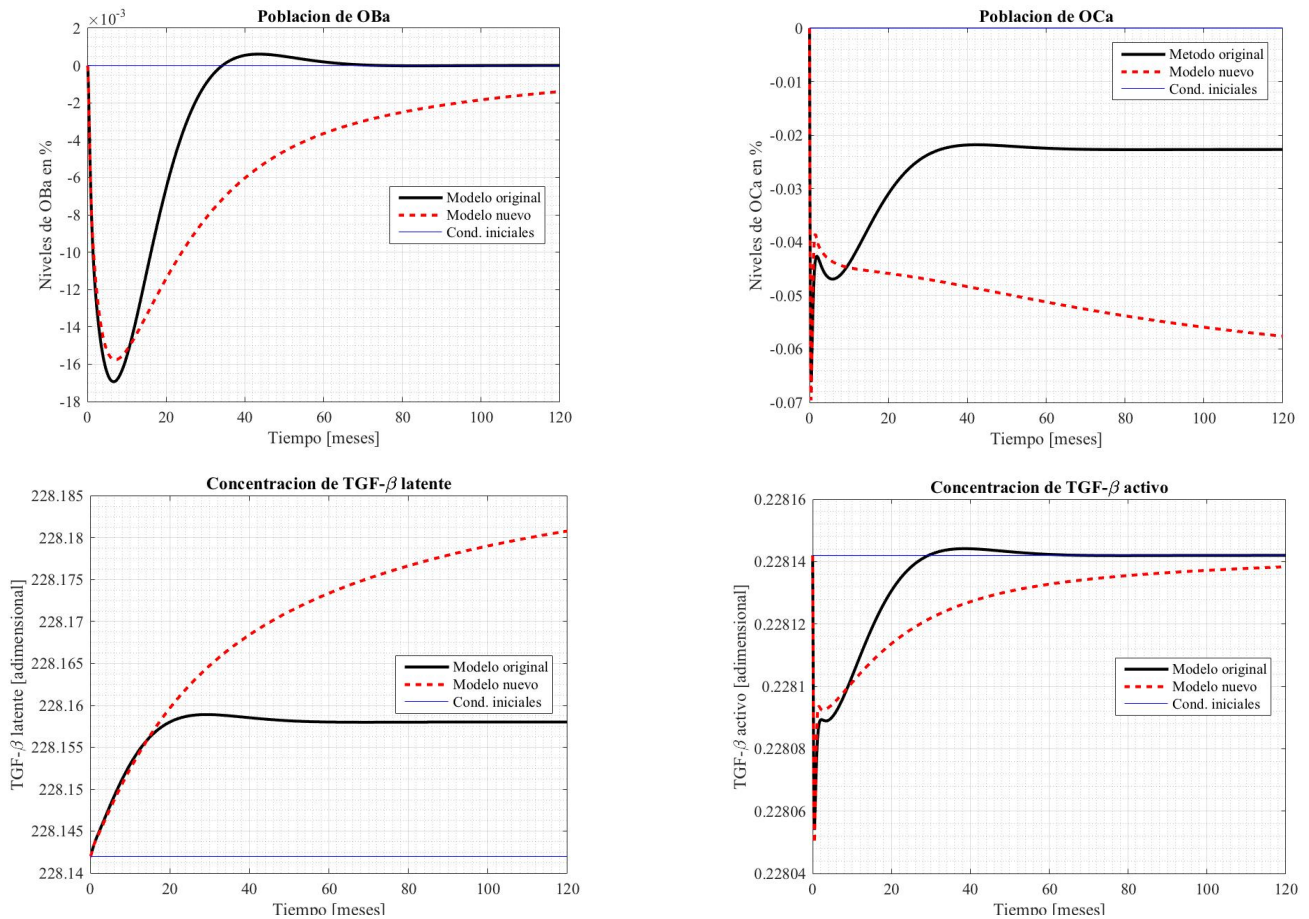


Figura 5.5. Remodelación ósea en equilibrio.

El compartimento óseo muestra, como se puede comprobar, un comportamiento totalmente análogo a las variables antes descritas. Se aprecian variaciones oscilatorias iniciales en la evolución de todas las variables, excepto en la fracción latente de TGF- β que muestra un crecimiento continuo y controlado de su concentración hasta comenzar a estabilizarse. Este comportamiento también es mostrado por la capacidad máxima de la glándula PT, que se puede observar que evoluciona hacia un valor final que dista del inicial en la quinta cifra significativa. Además de esto, el compartimento óseo también ofrece una prueba de que el modelo se estabiliza, alcanzando la población de osteoclastos y la concentración de TGF- β un estado de equilibrio muy estable y prácticamente coincidente con las condiciones iniciales. Este compartimento también verifica que las relaciones entre variables que no se han modificado se comportan de igual manera en lo que respecta a sus respuestas mutuas. Esto quiere decir, por ejemplo, que la disminución inicial de osteoclastos supone una reducción en la reabsorción ósea, lo que deriva en una menor tasa de liberación de la TGF- β latente, que verá incrementada de esta forma su concentración como describía el modelo original. Así no solo se obtienen resultados que confirman la capacidad del modelo nuevo para mantener un estado de equilibrio, sino que además queda patente su correcta descripción del sistema.

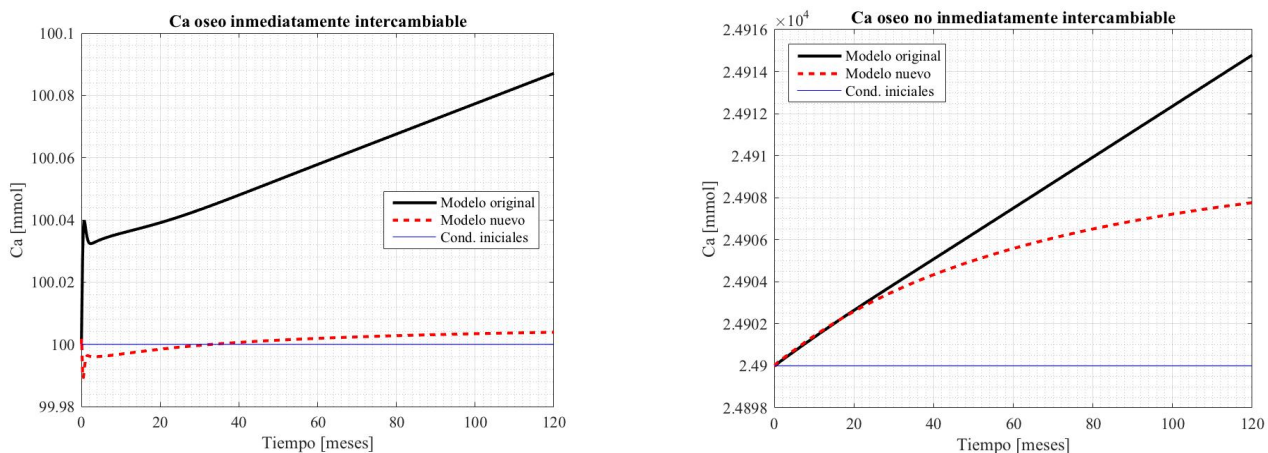


Figura 5.4. Evolución del hueso en equilibrio.

Se muestran por separado las variables que contienen la información referente al calcio presente en el compartimento óseo porque sobre sus ecuaciones se han aplicado los cambios descritos en este trabajo y así se pretende facilitar la visualización de las consecuencias de dichos cambios. Lo primero que se observa en la figura (5.5) es el aumento de la estabilidad de estas variables en el nuevo modelo introducido. Tanto el calcio disponible para su intercambio inmediato como el fijado al hueso en forma de hidroxipatita poseen un comportamiento más estable en el modelo introducido, ya que presentan menor diferencia entre sus valores inicial y final y menor tendencia ascendente al final del periodo simulado de 10 años. Esto es especialmente visible en la evolución del calcio inmediatamente intercambiable, la cual en el nuevo modelo es tan estable que siempre permanece en una franja inferior al 0.01% de variación respecto a la condición inicial.

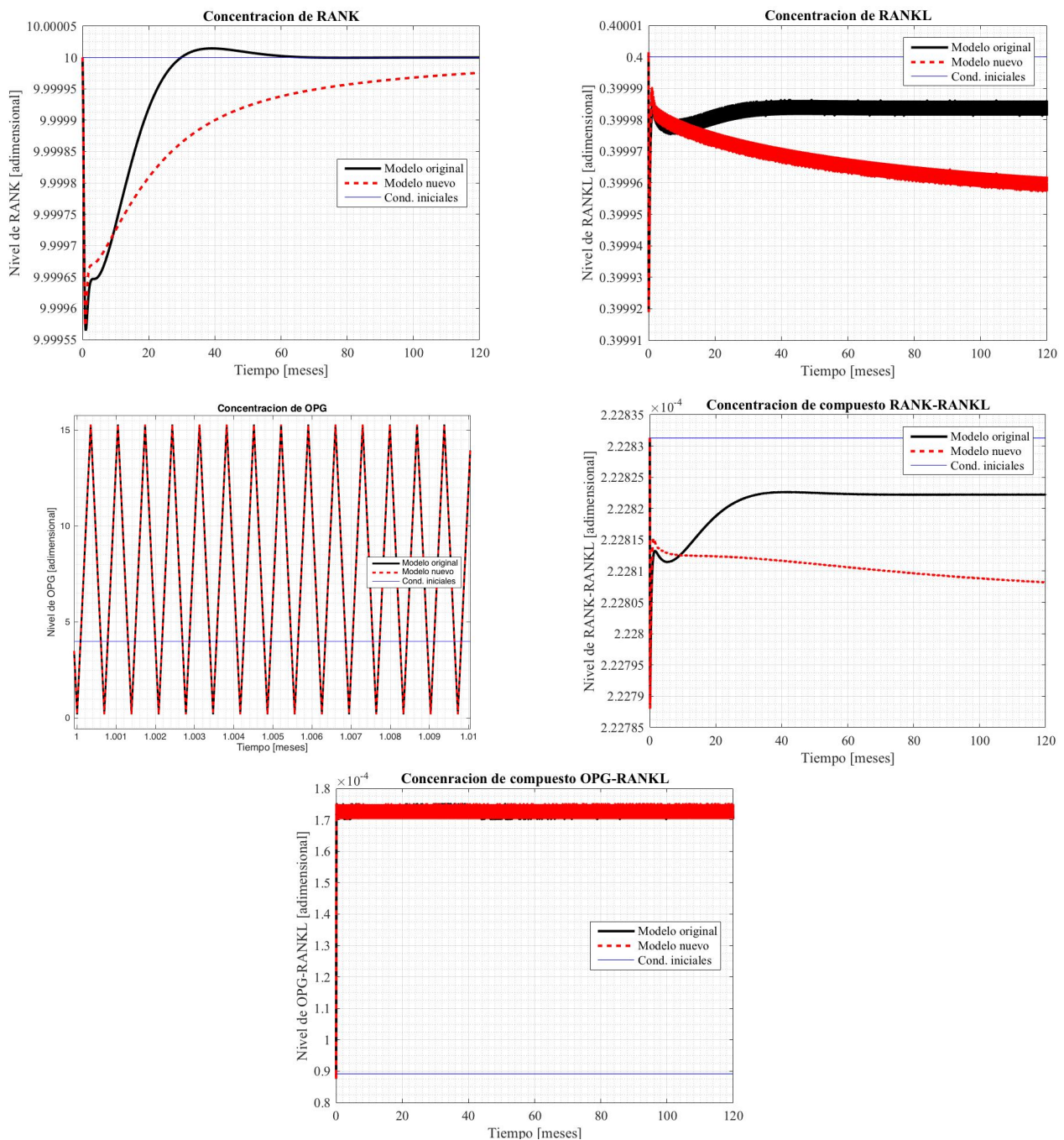


Figura 5.6. Evolución del sistema de señalización RANK/RANKL/OPG en equilibrio.

El sistema de señalización RANK/RANKL/OPG muestra el mismo tipo de comportamiento en los dos modelos como puede observarse en las imágenes. Por un lado, al resolver el problema haciendo uso de un método explícito implementado por el usuario se obtiene un resultado oscilatorio en las variables RANKL, OPG y compuesto OPG-RANKL, debido a la rápida dinámica que las caracteriza. Esta respuesta, de hecho,

llega incluso a ser la misma en ambos modelos, coincidiendo en amplitud y frecuencia para la OPG. Por su parte, la evolución del ligando del receptor activador del factor nuclear κ - β evidencia, en este escenario, la corrección del nuevo modelo propuesto, puesto que se estabilizan sus oscilaciones alrededor de un valor que dista muy ligeramente 0.01% del estado inicial, 0.01%, y es inferior al alcanzado por el modelo original. Esto último es consistente con los resultados anteriores ya que esta molécula se encuentra expresada en la superficie de los osteoblastos, por lo que al disminuir el número de estas células respecto al modelo original también disminuye la cantidad de RANKL que se puede producir. La misma situación se da con su receptor, RANK, que se estabiliza en un valor inferior al del modelo original, variando un 0.0005% de su valor inicial, debido a la menor presencia de osteoclastos, células en cuya superficie se encuentra el RANK. Sería entonces de esperar que la concentración de compuesto RANK-RANKL evolucionara de forma que alcance un estado de equilibrio de menor valor que en el modelo original con una variación de su estado inicial mínima, y los resultados obtenidos así lo confirman. La concentración del compuesto apenas se ve modificada por un factor de $1 \cdot 10^{-4}$.

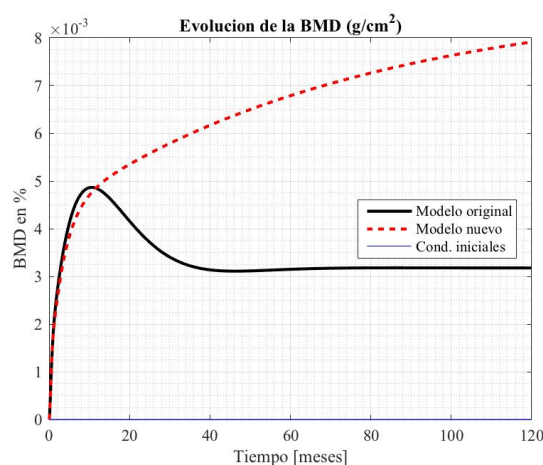


Figura 5.7. Evolución de la densidad mineral ósea en equilibrio.

La figura (5.7) representa la evolución de los efectos que todo lo anterior tiene sobre el hueso. De nuevo se observa que los rangos de variación en los que se mantienen los resultados son inapreciables a efectos prácticos, por debajo de las décimas porcentuales. También se mantiene el mismo tipo de comportamiento en la evolución de la hidroxiapatita, que tras una perturbación inicial se estabiliza en un valor muy próximo al de inicio, que en la mayoría de las variables. Por su parte, la densidad mineral ósea sigue una evolución más similar a la del calcio óseo no inmediatamente intercambiable, como es lógico ya que ambas variables están íntimamente reguladas por las poblaciones celulares óseas.

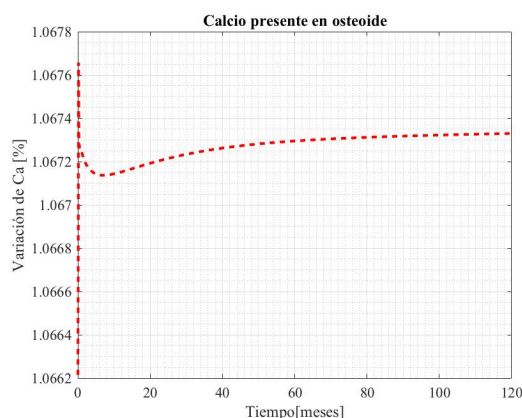


Figura 5.8. Evolución de la cantidad de calcio contenida en osteoide en equilibrio.

Por último se presenta la evolución de la nueva variable introducida. Se comprueba observando esta gráfica que las condiciones iniciales estimadas para la nueva variable introducida en este modelo son correctas, pues la variación que presentan el estado de equilibrio inicial y final de esta variable es tan solo del 0.11%, lo cual implica que se parte de un estado de equilibrio homeostático.

Se puede afirmar a la vista de estos resultados que, en condiciones de equilibrio homeostático, las ecuaciones modificadas e introducidas poseen capacidad de mantener la estabilidad de sus variables, siendo estos resultados altamente satisfactorios. Todos los resultados obtenidos hasta el momento confirman la correcta descripción que el nuevo modelo ofrece del sistema en el caso de equilibrio. Esto es fundamental para poder continuar con la evaluación del modelo, pues si no se tratara de un sistema estable no podría ser empleado en estados de no equilibrio por falta de fiabilidad. Al haberse logrado un modelo estable en el que el estado alcanzado al ejecutar el programa sin apenas perturbaciones (apartado 4.1) es prácticamente el mismo que el estado inicial se pueden considerar correctas las condiciones iniciales impuestas y obtenidas, y los parámetros y funciones añadidos. Sin embargo, como el objetivo de un modelo de estas características no es la reproducción de un estado de equilibrio normal sino la obtención de resultados en diversos escenarios, sometiendo al sistema a estados de enfermedad o tratamientos farmacológicos que faciliten la investigación científica, se debe proceder a su análisis introduciendo perturbaciones para evaluar su funcionamiento.

5.2 Aumento en la ingesta de calcio

Al igual que para analizar los métodos de resolución de ecuaciones diferenciales aplicados al problema del modelado de homeostasis del calcio y remodelación ósea, se comienza la evaluación del modelo propuesto introduciendo un aumento en la cantidad de calcio ingerido del 50% y se simula un periodo de un año de duración. Con esto se podrá realizar un análisis comparativo de la respuesta del modelo nuevo con la del original. El modo de introducir la perturbación ya fue explicado en el apartado 4.2, por lo que se procede directamente a la presentación y análisis de los resultados obtenidos.

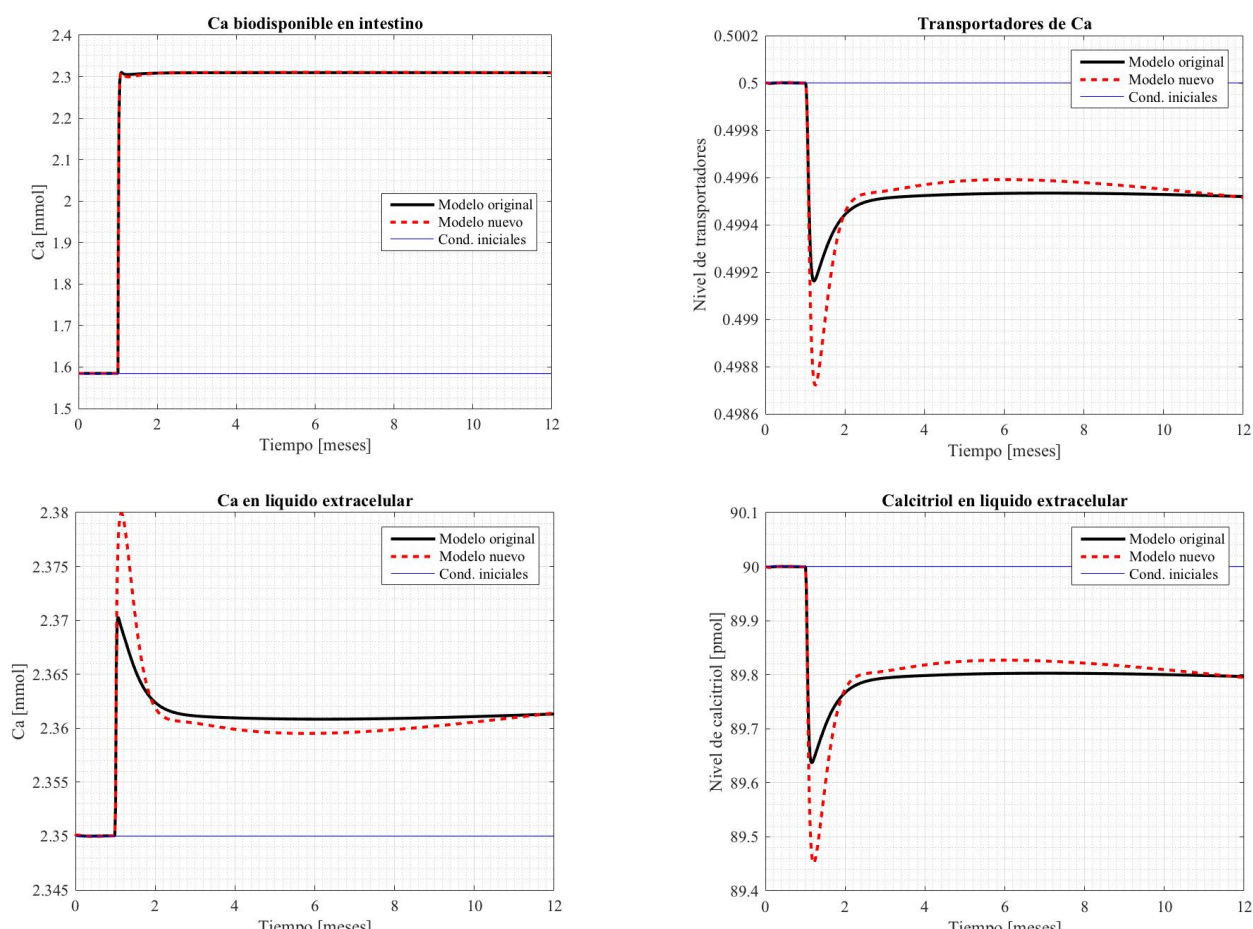


Figura 5.9. Respuesta en la absorción de calcio al aumento en la ingesta.

Se puede observar que, al aumentar la ingesta de calcio en la misma proporción, el calcio biodisponible en el intestino es el mismo para ambos modelos, en concreto un 45% más que el inicial. Sin embargo, el efecto que este incremento en la biodisponibilidad de calcio produce en ambos modelos no es el mismo. Esto es fácilmente apreciable en las figuras (5.9) y (5.10).

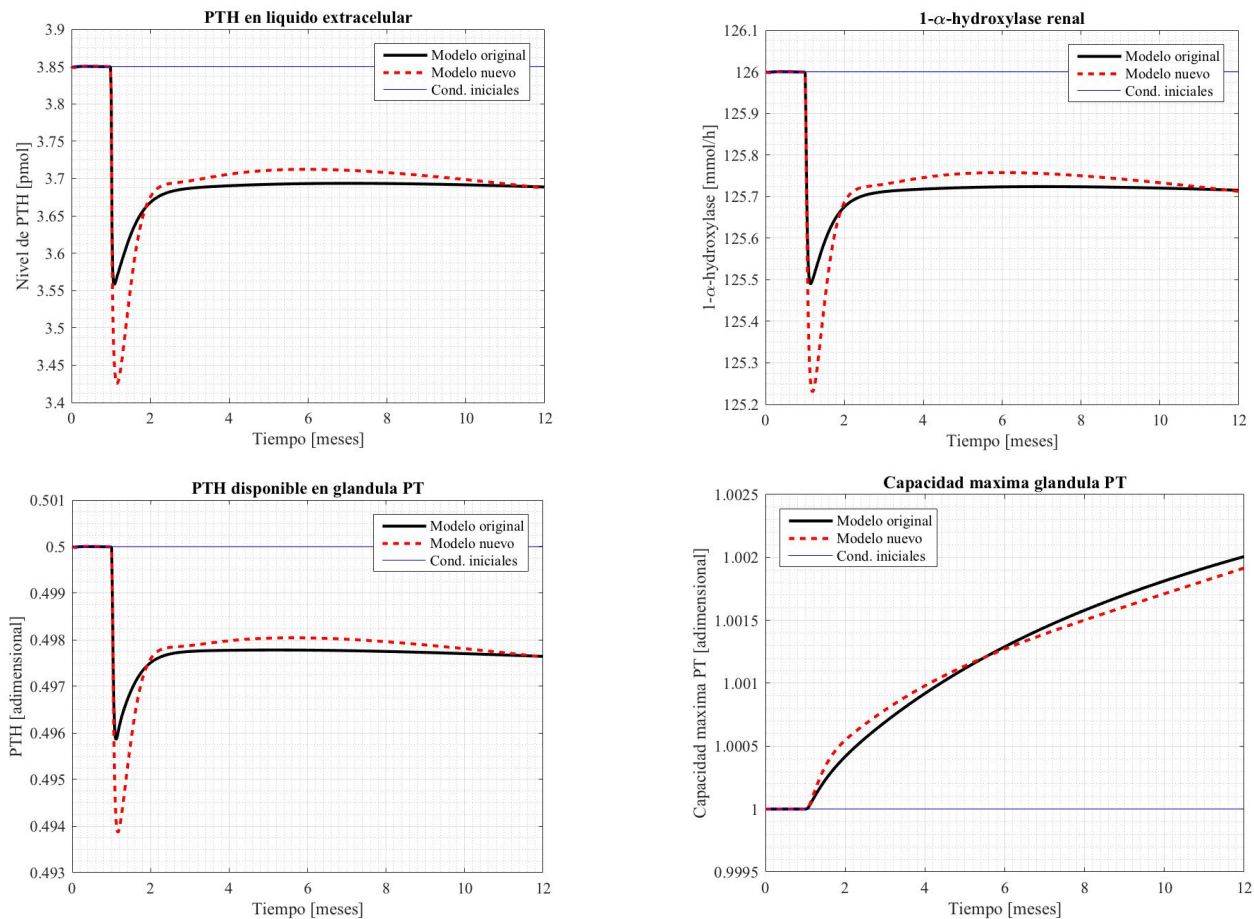


Figura 5.10. Respuesta hormonal al aumento en la ingesta de calcio.

Las discrepancias entre los modelos comienzan con el intercambio de calcio entre el líquido extracelular y el compartimento óseo. En el nuevo modelo se ajustó el flujo intercambiado entre estos compartimentos para poder introducir la influencia de la fase primaria del proceso de mineralización ósea y un nuevo compartimento. Este cambio junto con la inclusión del tiempo de retardo en la mineralización provocan una diferencia en el flujo de calcio entre el hueso y el LEC, así como un desfase entre los flujos de intercambio del segundo y el primer modelo. Es la acción de este desfase la que resulta en el aumento del pico de respuesta de las variables vasculares ante el aumento en la ingesta de calcio, pues se puede apreciar que la diferencia en la concentración de Ca en LEC aparece cuando esta continúa ascendiendo en el nuevo modelo habiéndose detenido en el original. Con este comentario se pretende hacer notar que no existe un diferente ritmo de aumento de Ca en LEC en el nuevo modelo, sino solo una mayor duración de este periodo. Al aumentar la concentración de Ca la glándula paratiroidea reduce su producción hormonal, reduciéndose así también la síntesis de 1- α -hidroxilasa en el riñón y, con ello, la producción de la vitamina D en forma de calcitriol. Todos estos procesos conducen a la misma consecuencia, la reducción de la absorción de calcio en el intestino. Es lógico que, al aumentar la ingesta de calcio manteniendo los requerimientos del sistema imperturbables, el organismo tienda a aumentar la eliminación del calcio ingerido, vía urinaria, reduciendo así su capacidad de absorción. De esta forma, se logra mantener la homeostasis del calcio en el sistema, lo cual es el primer y más estricto requerimiento de este modelo. Se justifica así la diferencia en la respuesta mostrada por el primer y el segundo modelo en el escenario estudiado.

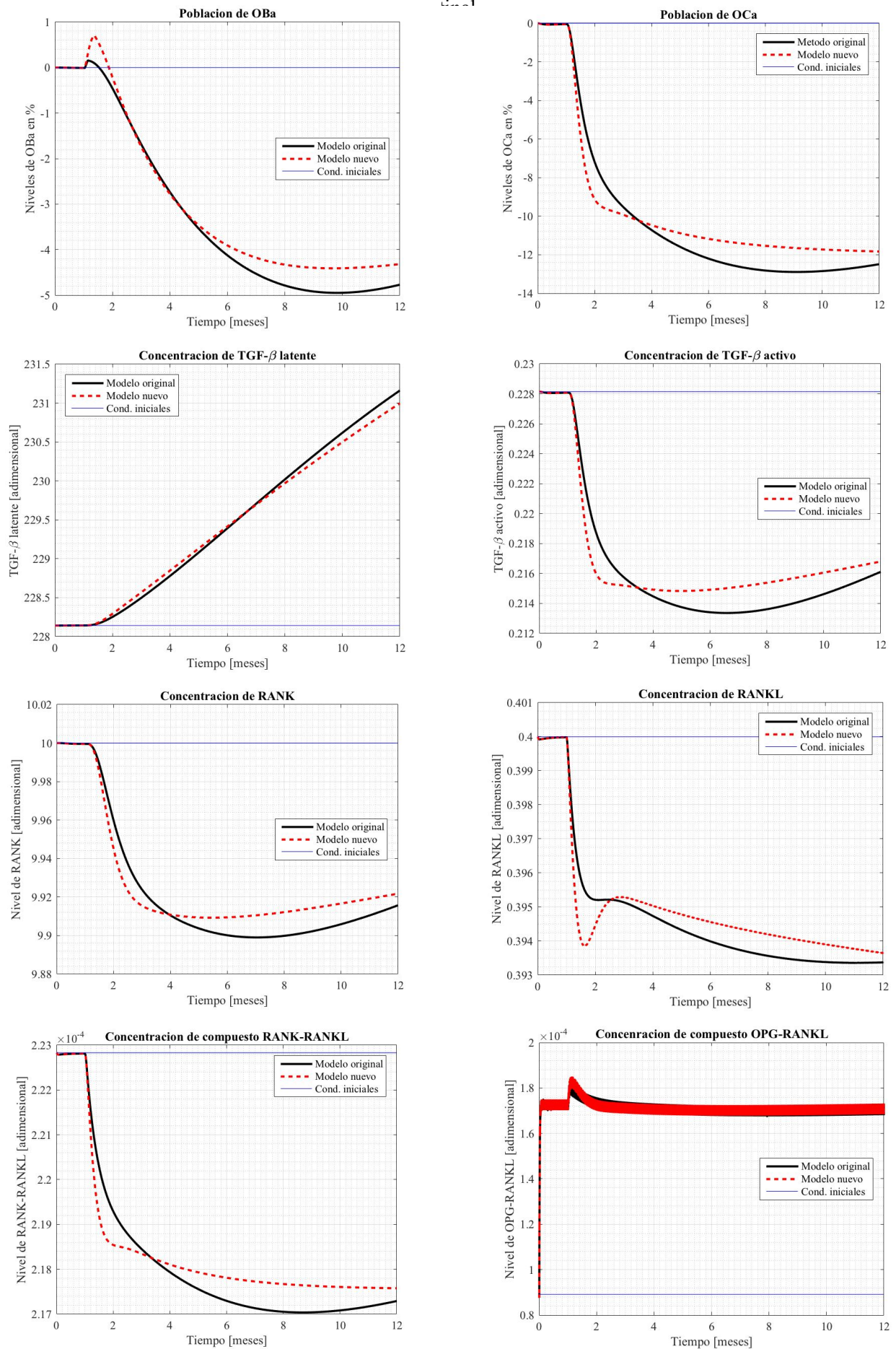


Figura 5.11. Respuesta de las BMUs al aumento en la ingesta de calcio.

Los efectos observados en la figura (5.10) tienen consecuencias, también, fuera de su sistema. Más concretamente, la disminución de producción y presencia de hormona paratiroidea conlleva una disminución en la producción de RANKL por parte de los osteoblastos. Siendo esta proteína responsable de fomentar la activación de los osteoclastos y evitar su apoptosis, se produce un descenso en la población de osteoclastos al verse disminuida la concentración de RANKL. Realmente, es la unión de RANK y RANKL lo que controla la población de osteoclastos, por lo que la disminución de la concentración de complejo RANK-RANKL origina el descenso en la población osteoclástica. En los resultados presentados se puede apreciar que se produce una menor reducción en la población de osteoclastos y en la concentración de RANK-RANKL al emplear el nuevo modelo, lo cual es consistente con lo que se ha comentado hasta ahora. Merece mención especial el hecho de que, a pesar de existir mayor disminución de PTH y RANKL en el nuevo modelo, no suceda lo mismo con el complejo RANK-RANKL. La razón de esta contradicción se encuentra en la concentración de RANK que registra una menor reducción, produciendo un amortiguamiento en la respuesta del RANK-RANKL y, con ello, una menor reducción de OCa. Esta menor inhibición de la activación de osteoclastos también deriva en una menor remodelación ósea, provocando la menor disminución de la tasa de liberación de $TGF-\beta$, que se encuentra en el hueso en forma latente y queda activada al ser liberada mediante la reabsorción ósea llevada a cabo por los osteoclastos activos. Se entiende así la diferencia en los resultados de estas variables y en la población de osteoblastos, pues este factor de crecimiento promueve la diferenciación de osteoblastos. El efecto de la disminución de la PTH también se aprecia en la concentración de OPG-RANKL, que aumenta al disminuir esta puesto que la PTH afecta negativamente la expresión de osteoprotegerina como forma de aumentar la hipercalcemia. Todo esto permite comprobar que el nuevo modelo mantiene una buena descripción de los sistemas del organismo y de sus interacciones, pues los resultados obtenidos son consistentes con la fisiología humana. Además, se ha podido observar hasta el momento una tendencia generalizada a la estabilidad y al mantenimiento de la homeostasis del calcio por parte del nuevo modelo.

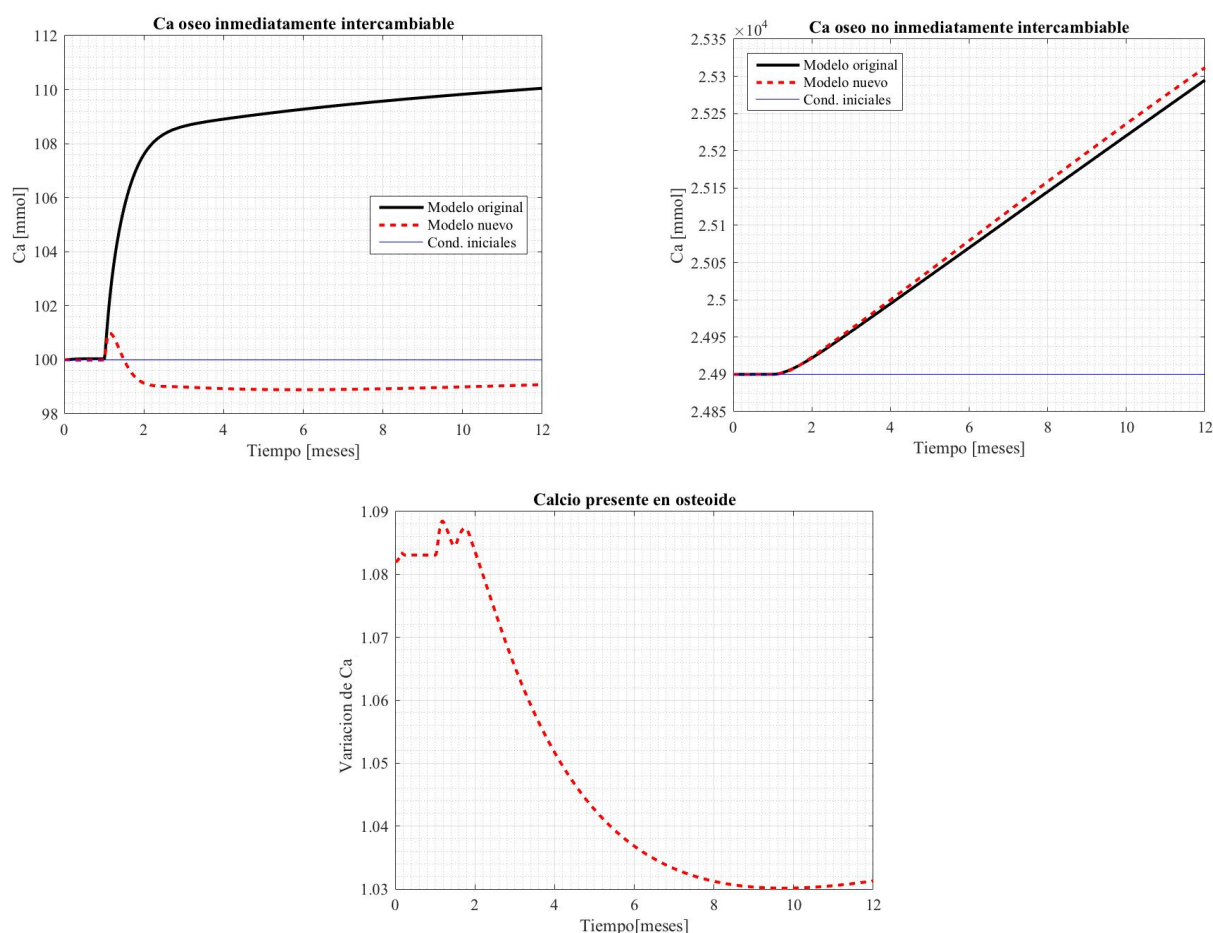


Figura 5.12. Respuesta ósea al aumento en la ingesta de calcio.

Por su parte, el compartimento óseo está regulado por la acción de las BMUs, lo que implica que todos los procesos anteriores determinan las consecuencias que el aumento de calcio ingerido tiene sobre el hueso. La disminución de la remodelación ósea conlleva un aumento en la estaticidad del tejido óseo, lo que significa que se reducirá la destrucción de tejido existente y la creación de tejido nuevo. La consecuencia natural de esta disminución de remodelación es el envejecimiento del hueso, que verá aumentada su proporción de calcio no inmediatamente intercambiable a la par que se reduce la cantidad de tejido en fase de mineralización primaria, ya que con el paso del tiempo se mineralizará lo suficiente para dejar de formar parte de este compartimento que se ha introducido en este nuevo modelo. Por ello, se puede observar en los resultados un aumento del Ca no-IC y una disminución del calcio presente en el osteoide, que irá formando parte paulatinamente del compartimento no-IC. Además de esto, se observa una disminución de la cantidad de calcio disponible para su intercambio inmediato en el hueso, en el nuevo modelo lo que entra en contradicción con el modelo original. Sin embargo, esta disminución es reducida, manteniéndose la cantidad de calcio en este compartimento en el entorno del 99% de la original, y tiene su origen en los requerimientos de mineralización del hueso. Este comportamiento evidencia la capacidad amortiguadora que el nuevo compartimento introducido posee en el sistema. Al existir un compartimento intermedio entre el Ca IC y el Ca no-IC y al producirse la respuesta más tarde y con mayor cantidad de calcio circulante, el compartimento inmediatamente intercambiable encuentra mayor facilidad para satisfacer las necesidades del hueso. Este compartimento también resulta responsable del, ligeramente mayor, aumento de Ca no-IC que se observa en el nuevo modelo pese a su menor disminución de la remodelación ósea, ya que con su introducción se ha añadido al sistema un tercer reservorio de calcio para abastecer a la fase mineral del hueso, que disfruta así de una mayor cantidad de Ca disponible en sus inmediaciones.

En general, se observa que el nuevo modelo implementado es capaz de mantener la homeostasis del calcio en el organismo, alcanzando un nuevo estado de equilibrio en unos meses. Además, este modelo ofrece una mayor estabilidad en el compartimento inmediatamente intercambiable del hueso a la par que permite una descripción más fisiológica de la mineralización ósea. No se puede olvidar mencionar que el modelo es capaz de representar las consecuencias de un aumento en la ingesta de calcio sin variar más parámetros, es decir, una respuesta muy reducida a largo plazo. Esto se aprecia al observar que las variaciones en casi todas las variables una vez estabilizado el modelo apenas rondan el 4%, exceptuando los osteoclastos que presentan un 12% de variación, al aumentar la ingesta de calcio un 50%. Por todo esto se puede considerar que los resultados obtenidos son favorables y justifican el cambio llevado a cabo en el modelo.

5.3 Disminución en la ingesta de calcio

El segundo escenario que se plantea es el de una abrupta reducción en la ingesta de calcio del 25%. Como en el apartado 4.3, esto se realiza para comprobar si el modelo presenta diferentes respuestas ante el aumento y disminución del calcio ingerido o, si por el contrario, se comporta de forma análoga en ambos casos.

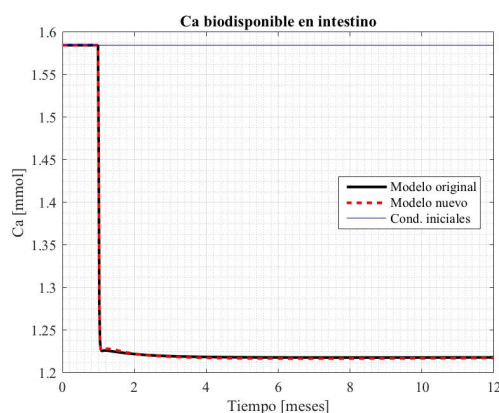


Figura 5.13. Disminución en la biodisponibilidad de calcio.

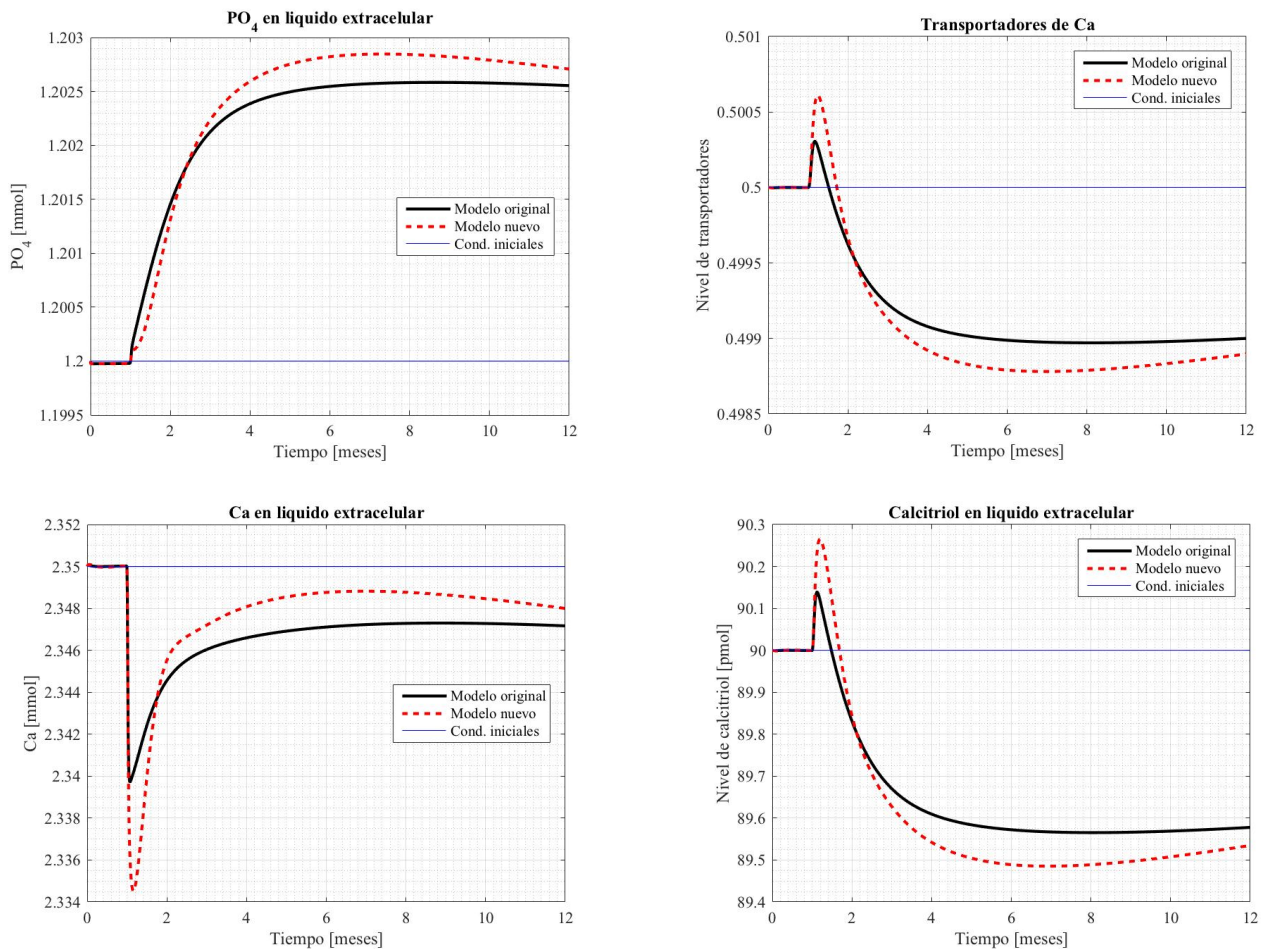
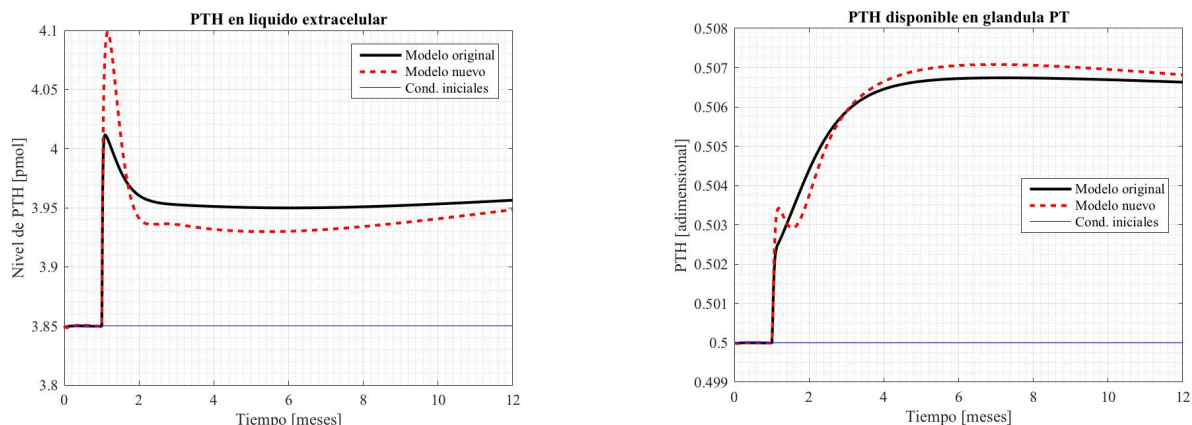


Figura 5.14. Respuesta en el sistema vascular a la disminución en la ingesta de calcio.

En la figura (5.13) se muestra que la reducción de la biodisponibilidad del calcio en el intestino se produce de forma rápida y tomando un valor muy próximo al de la reducción de la ingesta de Ca en ambos casos. Sin embargo, como ocurría al aumentar este parámetro sus efectos en los dos modelos difieren entre sí. Las causas de esta diferencia son idénticas a las señaladas en el caso precedente, la modificación de los flujos de calcio intercambiados por los sistemas vascular y óseo, el retardo de la fase de mineralización y la inclusión de un nuevo compartimento que amortigua la respuesta del calcio inmediatamente intercambiable. Esto puede apreciarse perfectamente en las variables del compartimento vascular, que muestran un aumento inicial, como ya sucedía en el escenario anterior, de ritmo idéntico y duración distinta en ambos modelos. Esta diferente duración es la que propicia que el nuevo modelo alcance mayores valores de pico en todas las variables del sistema vascular, salvo en el calcio que, como es lógico, disminuye y presenta una variación de pico mayor en el nuevo modelo. Se hace especial hincapié en la variación de pico porque, una vez alcanzada la estabilidad, los valores que se alcanzan con ambos modelos son similares.



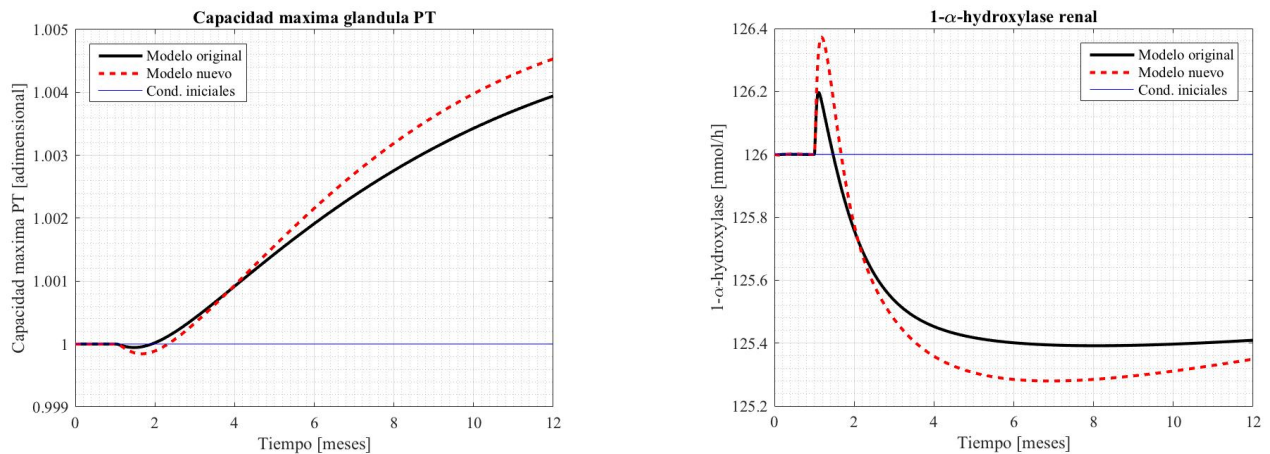


Figura 5.15. Respuesta hormonal a la disminución en la ingesta de calcio.

Pese a las similitudes expuestas en el párrafo anterior, la respuesta del sistema a la disminución en la ingesta de calcio no es completamente análoga a la producida tras el aumento en ella. Esto es apreciable en la evolución de los transportadores de calcio, del calcitriol y de la $1\text{-}\alpha$ -hidroxilasa (figuras 5.14–5.15), y se debe al efecto del PO_4 circulante sobre la producción de $1\text{-}\alpha$ -hidroxilasa. La concentración de PO_4 en líquido extracelular toma un papel determinante en este escenario ya que, mediante su inhibición de la producción de $1\text{-}\alpha$ -hidroxilasa, logra invertir la tendencia de esta enzima y provocar una disminución suficiente en ella como para conseguir lo mismo en las demás variables mencionadas. Esta disminución de la enzima conduce a la menor formación de calcitriol, lo que produce el cambio de signo en la evolución de esta variable. Este efecto se traslada hasta la segregación de PTH por la glándula PT, que tras un periodo de aumento para compensar la hipocalcemia sufre una reducción hasta un valor inferior al alcanzado por el modelo original. Esto es consistente con los resultados del resto de variables presentadas. Todos estos procesos producen la reducción en la absorción intestinal de calcio, lo cual no concuerda con el requisito del mantenimiento de la homeostasis del calcio puesto que se ha reducido la ingesta de este mineral, pero los resultados indican que el nivel de Ca circulante aumenta su valor tras la perturbación inicial y se estabiliza en un valor cercano al inicial. Esto sugiere que debe existir otro mecanismo que esté compensando estas reducciones de calcio.

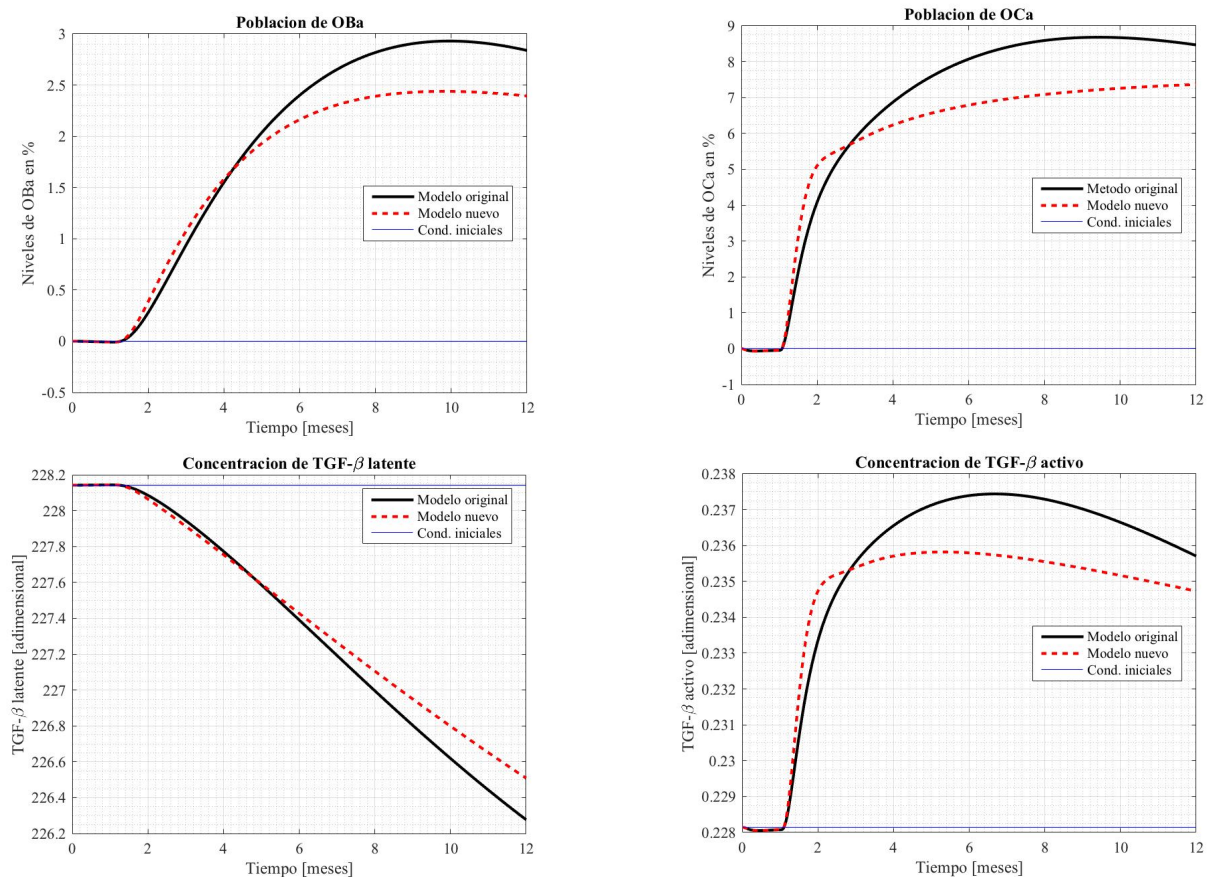


Figura 5.16. Respuesta de las BMUs a la disminución en la ingesta de calcio.

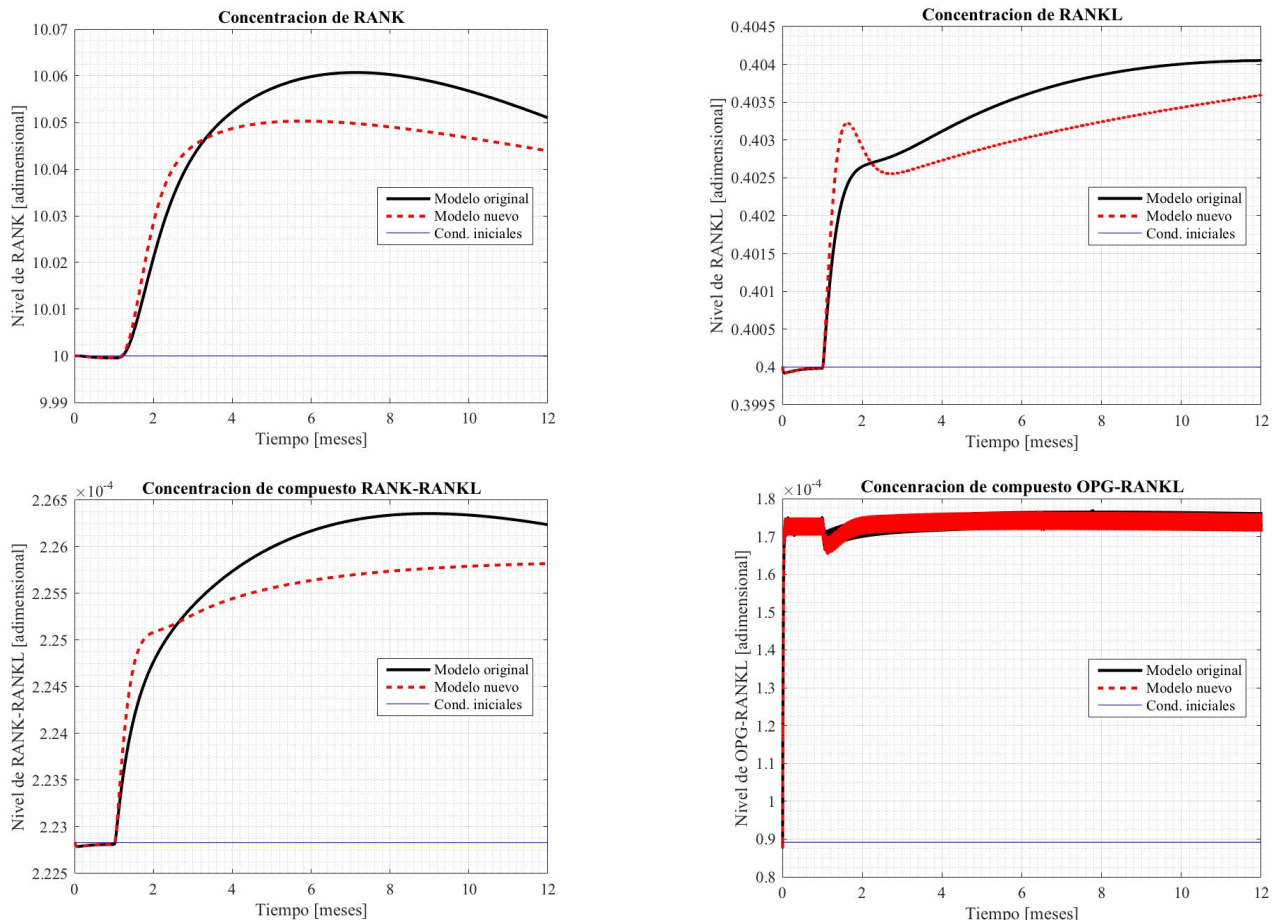


Figura 5.17. Respuesta del sistema de señalización RANK/RANKL/OPG a la disminución en la ingesta de calcio.

La respuesta de las unidades multicelulares básicas a la perturbación introducida es totalmente análoga a la observada en la sección 5.2. Esto es razonable puesto que la concentración de PTH en la sangre presenta en el escenario simulado la evolución análoga a la de esta misma variable en 5.2. Más concretamente, el nivel de hormona paratiroidea en sangre se incrementa al introducir la perturbación, produciendo un aumento de la expresión de RANKL que deriva en el incremento de compuesto RANK-RANKL, de osteoclastos, de remodelación ósea, de liberación de TGF- β y de osteoblastos (en orden secuencial). Este conjunto de procesos provocan un mismo efecto, el aumento de la remodelación ósea con la consiguiente liberación de calcio al compartimento vascular. En referencia al análisis comparativo de los dos modelos se puede apreciar que la respuesta del nuevo modelo es más rápida, presentando una mayor respuesta inicial que se estabiliza tras unos meses entorno a un valor inferior al modelo inicial.

La consecuencia de los procesos descritos en el párrafo anterior es una mayor liberación de calcio en los primeros pasos de la respuesta y un mantenimiento del estado alcanzado tras estos pasos en los meses siguientes. Esta respuesta permite al nuevo modelo satisfacer las necesidades de calcio del organismo de manera más rápida y mantener un estado más estable de las BMUs durante el año que sigue a la perturbación. La razón de este comportamiento se encuentra en las modificaciones de los flujos de calcio del compartimento óseo, en la presencia del nuevo compartimento introducido y en el retardo de la fase de mineralización. Esto se ve reflejado en la figura (5.18) y es un comportamiento análogo al que se observa en la sección 5.2. El hueso se desmineraliza para mantener la homeostasis de calcio en el sistema y el nuevo compartimento produce un amortiguamiento en la respuesta del calcio inmediatamente intercambiable. En el modelo nuevo se observa una mayor disminución en la cantidad de calcio no inmediatamente intercambiable, lo cual es consecuencia directa del comportamiento de las BMUs. Además, el compartimento inmediatamente intercambiable presenta en este nuevo modelo un comportamiento más estable, encontrándose la respuesta siempre en el entorno del valor inicial con variaciones inferiores al 1%.

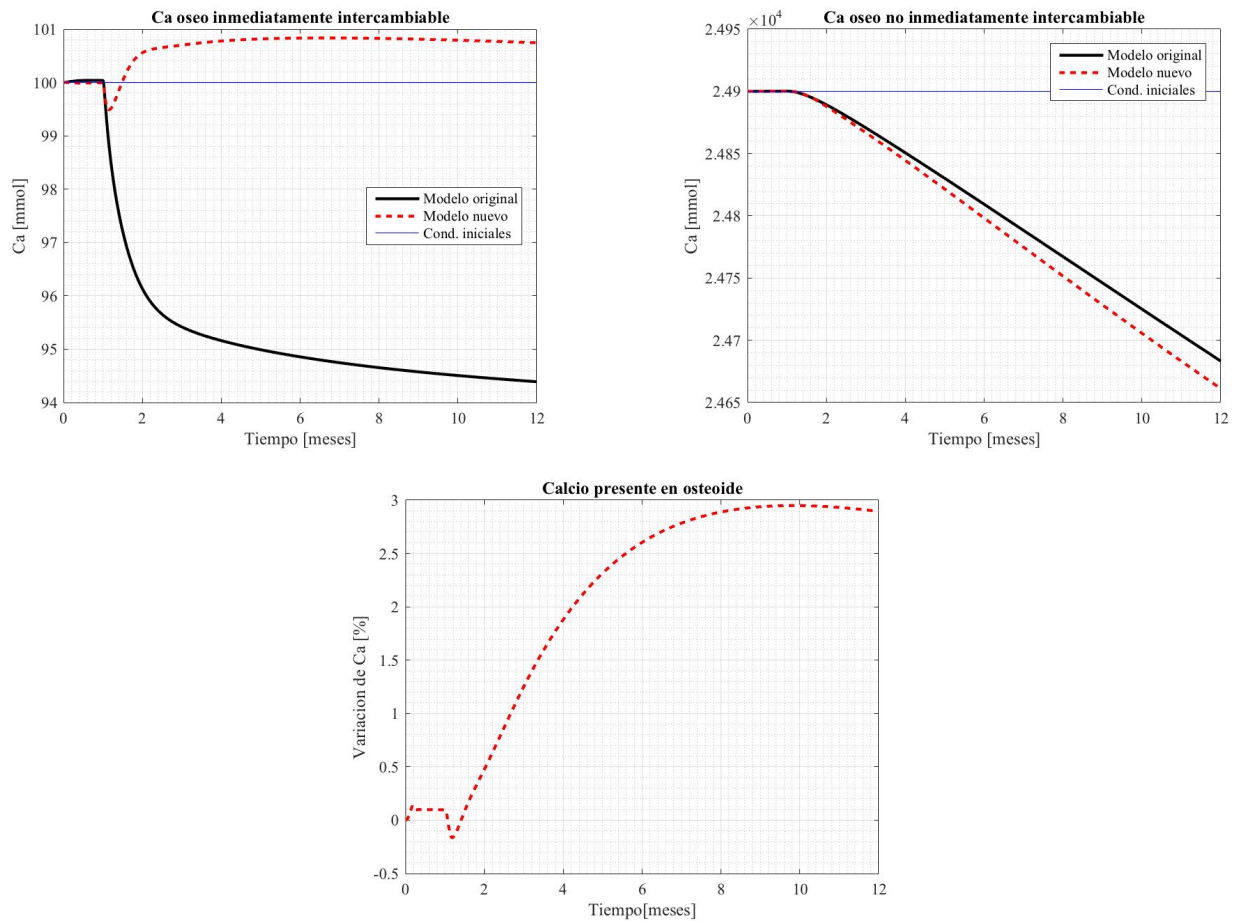


Figura 5.18. Respuesta del hueso a la disminución de la ingesta de calcio.

En conjunto, los resultados obtenidos muestran la capacidad del modelo para mantener la homeostasis del calcio en la situación simulada y una respuesta más rápida, que además se hace más estable para algunas variables, que el modelo original.

5.4 Osteoporosis

Para continuar con la evaluación del nuevo modelo propuesto se debe continuar introduciendo perturbaciones ahora que ya se ha comprobado su efectividad en la resolución de escenarios con variación en la ingesta de calcio. Siguiendo el método empleado en el capítulo 4 se introduce un estado de enfermedad que altere la situación de homeostasis de calcio del organismo. Para ello se lleva a cabo la simulación de un estado de osteoporosis postmenopáusica, aumentando la concentración de RANKL en un 50% como se hizo en el apartado 4.4. Se procede de esta forma a evaluar el nuevo modelo mediante un análisis comparativo de sus resultados con los obtenidos por el modelo original bajo las mismas condiciones.

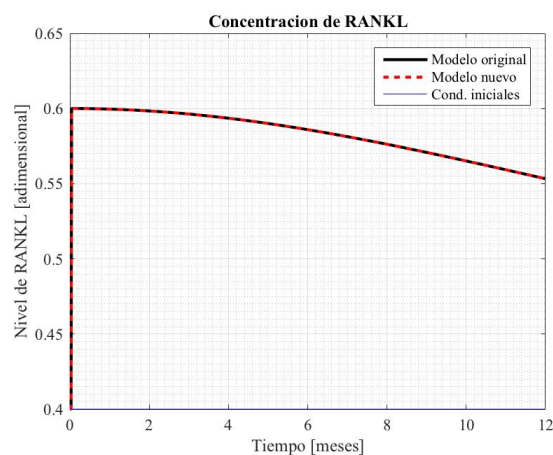


Figura 5.19. Evolución de RANKL en osteoporosis.

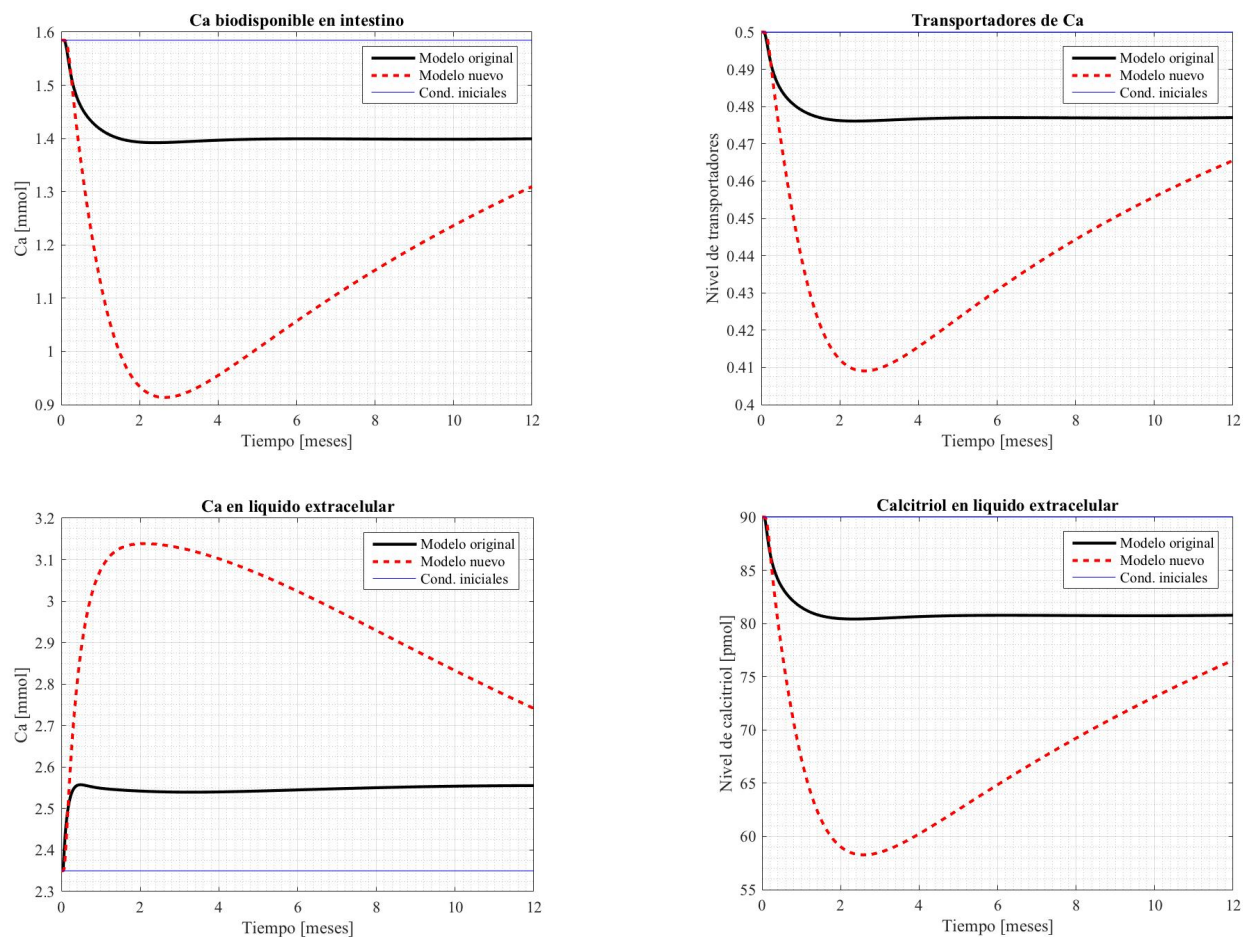


Figura 5.20. Evolución del sistema vascular en osteoporosis.

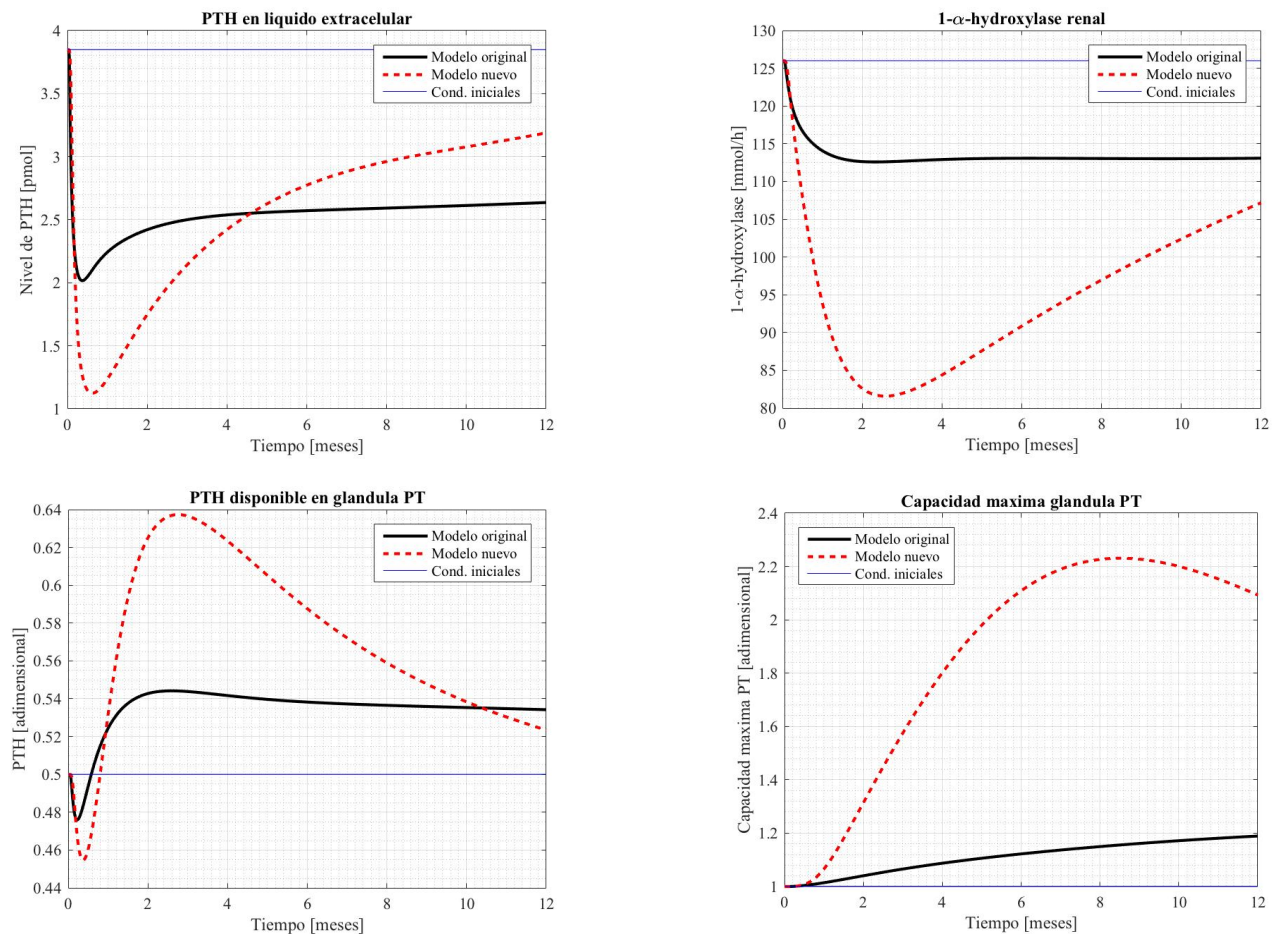


Figura 5.21. Respuesta hormonal a la osteoporosis.

En la figura (5.19) se muestra la distribución de RANKL impuesta para simular la osteoporosis, que como se puede observar es idéntica para ambos modelos de forma que se pueda realizar la comparación. La consecuencia de este aumento en la concentración de RANKL será el aumento en la resorción ósea, produciendo esto un estado de hipercalcemia que se puede observar en la gráfica que muestra la evolución del calcio extracelular. Esta hipercalcemia será el detonante último de todos los demás procesos que derivan del aumento de RANKL, ya que esta proteína solo afecta directamente a las variables del sistema óseo. Al ser la hipercalcemia la causa última de la desestabilización del sistema, que trata de revertirla para mantener la homeostasis de calcio, los efectos que derivan de ella son los mismos que los descritos en la sección 5.2. La respuesta del sistema ante el aumento de RANKL es coherente con la presentada por el modelo ante el aumento en la ingesta de calcio pero de diferente proporción. Esto es lógico dado que la hipercalcemia derivada de la osteoporosis es muy superior a la producida al aumentar la ingesta de calcio; en concreto, en esta situación el modelo nuevo anticipa un aumento de la concentración de calcio en sangre del 37% en el punto de respuesta máxima que disminuye hasta un 19% al final de la simulación, frente al 3.5% que se estabiliza en 2.7% obtenido tras aumentar el calcio ingerido. La consecuencia de esta diferencia es el aumento en el valor de la respuesta manteniendo el mismo comportamiento. Además, el elevado valor de la concentración de RANKL permanente provoca un flujo elevado de calcio desde el hueso hacia el sistema vascular de forma ininterrumpida, dificultando así el mantenimiento de la homeostasis. Esto se refleja en la incapacidad del nuevo modelo para alcanzar la estabilidad tras un año de simulación. Se observa que la respuesta del nuevo modelo es muy superior a la obtenida con el modelo original.

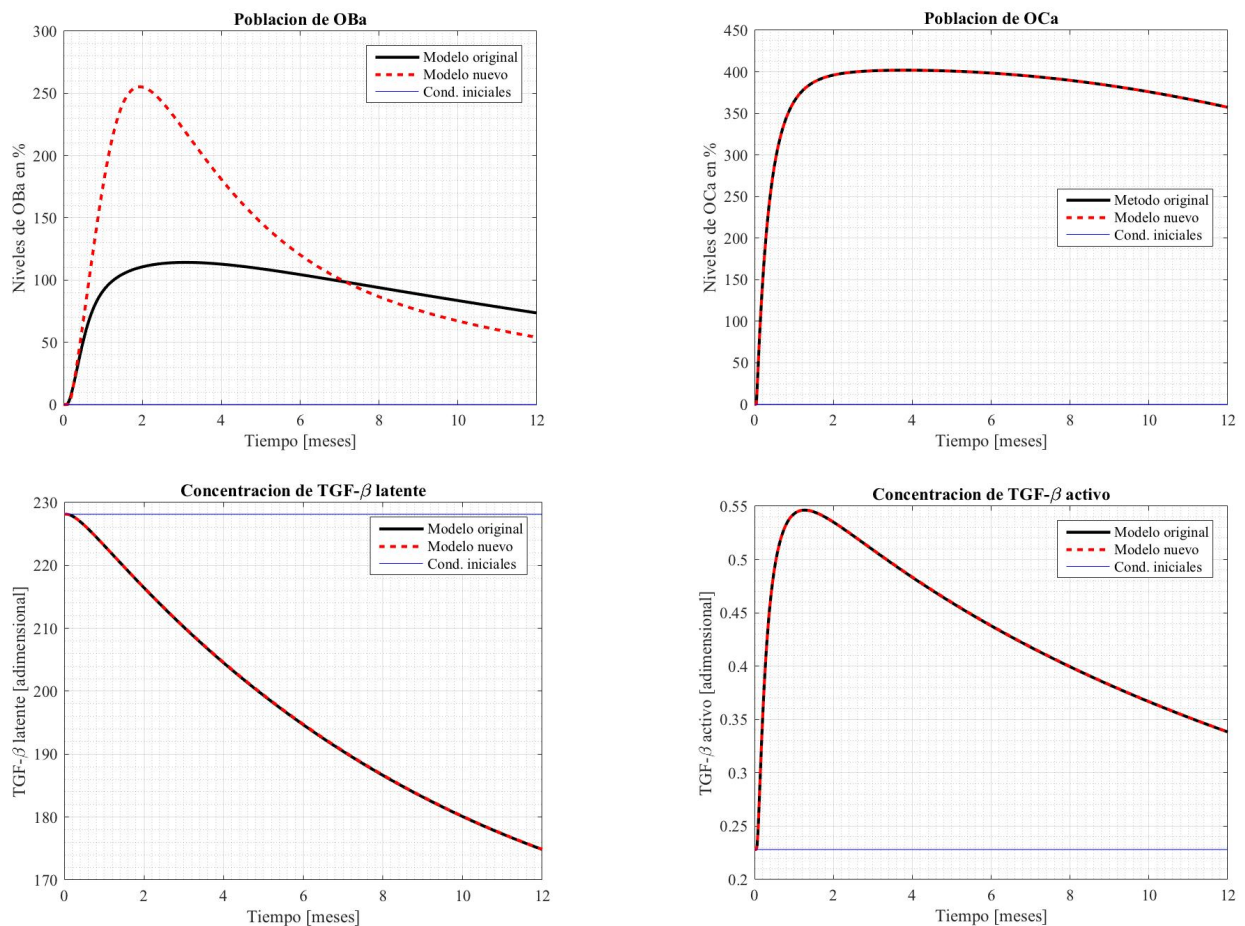


Figura 5.22. Evolución de las BMUs en osteoporosis.

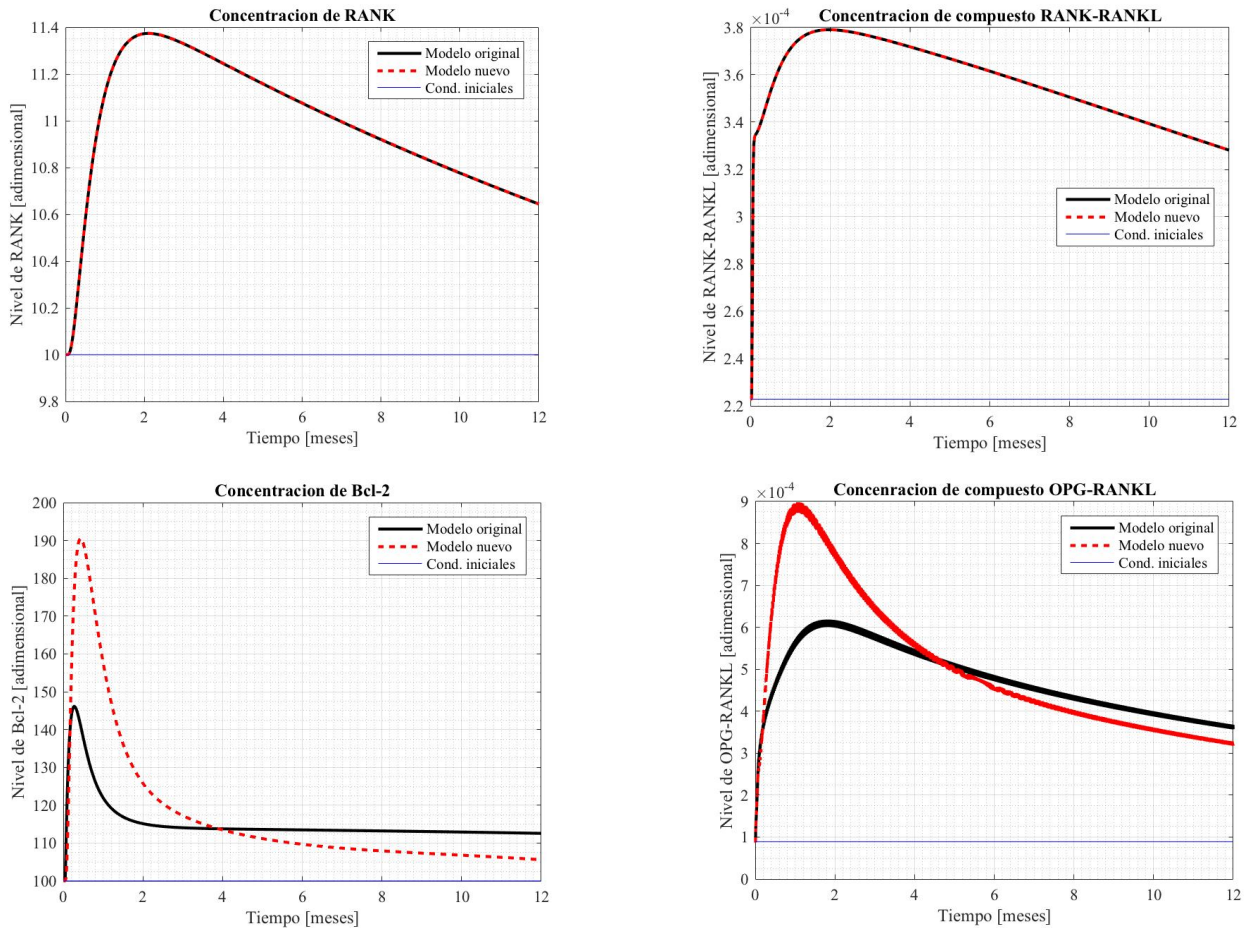


Figura 5.24. Respuesta del sistema de señalización RANK/RANKL/OPG a la osteoporosis.

Lo primero sobre lo que se quiere atraer la atención es que en muchas de las variables que se presentan en las figuras (5.22) y (5.23) coinciden las respuestas obtenidas mediante el uso de los dos modelos. Esto es razonable para todas las variables que dependen directamente de la concentración de RANKL y de la concentración de compuesto RANK-RANKL sin verse afectadas de forma directa por las variables de la figuras (5.20) y (5.21). Por su parte, los osteoblastos presentan un aumento debido al efecto que la disminución de PTH ejerce sobre ellos a través del Bcl-2, lo que provoca una disparidad en las respuestas del modelo nuevo y el original. Esto deriva en una mayor remodelación ósea en el nuevo modelo, lo cual provoca una producción de tejido nuevo mayor. Este aumento en la población de osteoblastos debería repercutir positivamente en la expresión de RANKL, ya que existirían más células sobre cuya superficie se podría expresar esta proteína, pero se ha evitado la realimentación del RANKL para controlar el estado de osteoporosis que se pretende simular. Los procesos que relacionan el resto de respuestas del sistema son los mismos que en los casos expuestos hasta el momento por lo que no se considera necesario repetirlos. Todo esto tiene repercusión sobre la microestructura del hueso, como se puede observar en las figuras (5.24–5.25).

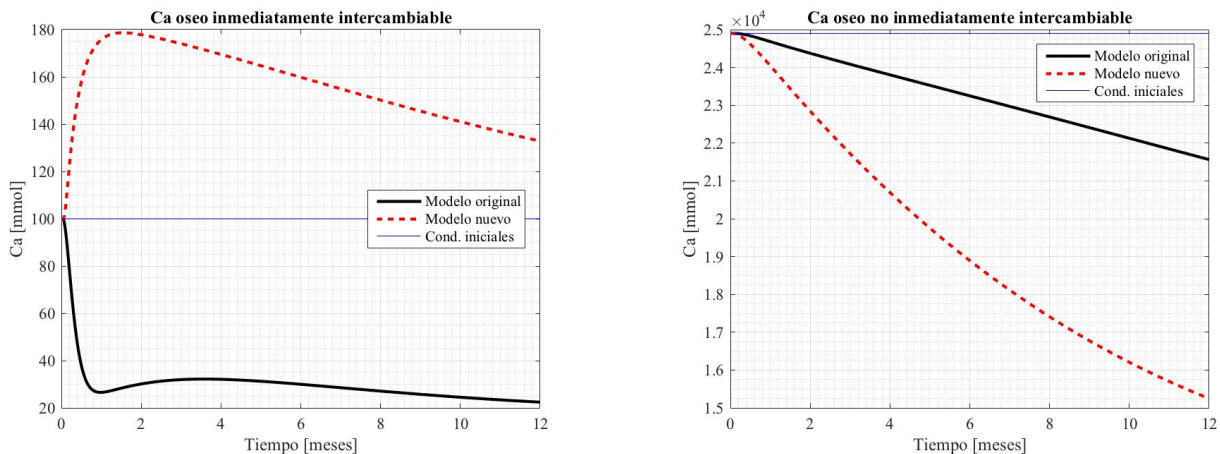


Figura 5.23. Respuesta del compartimento óseo a la osteoporosis.

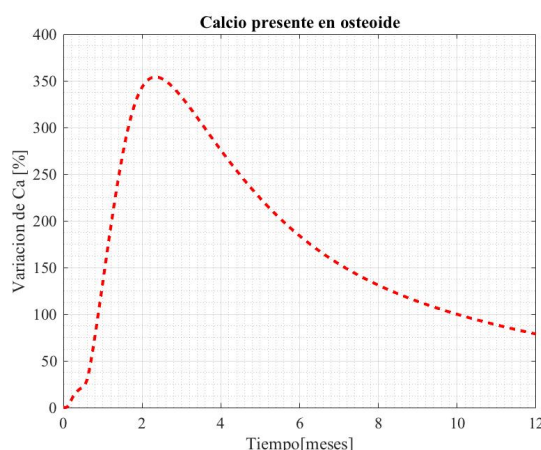


Figura 5.25. Evolución del calcio en osteoide durante osteoporosis.

La respuesta que se observa en el hueso ante la introducción de la osteoporosis es la que cabría esperar de la definición clínica de esta enfermedad. El aumento en las poblaciones celulares encargadas de la remodelación ósea conduce a la pérdida de fase mineral en el hueso. Este efecto es más acusado por el nuevo modelo que por el original, lo que deriva en la mayor hipercalcemia que de este se deriva. Los cambios introducidos en los flujos de calcio junto con la inclusión del compartimento A_{13b} provocan en el modelo que los requerimientos de calcio del sistema sean superiores en este escenario, llevando esto a la mayor desmineralización ósea. Se puede observar, como en los escenarios propuestos en 5.2 y 5.3, que el comportamiento del compartimento de calcio inmediatamente intercambiable es diferente en los dos modelos comparados. El modelo nuevo pronostica un ascenso de la cantidad de calcio en este compartimento, lo cual es coherente con la mayor retirada de calcio del compartimento no-IC. Además, al incorporar el nuevo compartimento (A_{13b}) la demanda de calcio al compartimento Ca IC aumenta, siendo por tanto necesaria la mayor presencia de calcio en este compartimento. Todo esto deriva en los efectos observados en la figura (4.51).

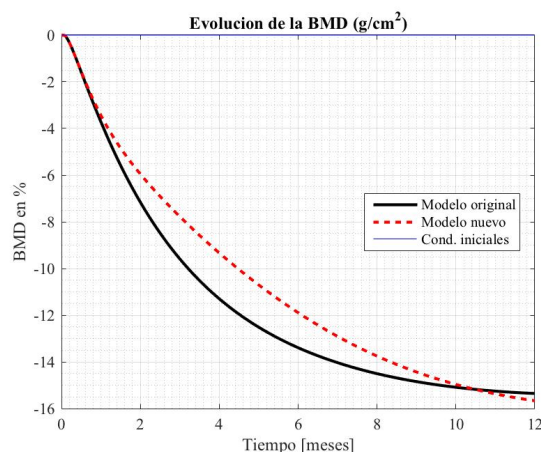


Figura 5.26. Evolución de la densidad mineral ósea durante osteoporosis.

El efecto que la osteoporosis produce sobre el tejido óseo, como se explica en el apartado 4.4, es la pérdida de masa ósea mediada por el aumento de osteoclastos. Esto queda perfectamente reflejado en la figura (4.51) por los dos modelos comparados. Se puede observar, además, que la pérdida de masa ósea que se obtiene al emplear los dos modelos es muy similar, pese a la variación en la disminución de calcio no inmediatamente intercambiable. Esto se debe a que, en el modelo, la evolución de la BMD viene determinada por la población de células óseas, no por el calcio contenido en el hueso. Parece razonable, en vista de estos resultados, determinar que una posible forma de refinar el modelo sería mediante la relación de la BMD con el contenido de calcio en hueso, pues en última instancia esta densidad es una medida de dicho contenido de calcio.

5.5 Osteoporosis y aumento de calcio ingerido

Para finalizar el análisis comparativo del modelo propuesto se procede a realizar una simulación de un año de un estado de osteoporosis al que se le añade un aumento en la ingesta de calcio. Al igual que en el apartado correspondiente del capítulo anterior, véase 4.5, esta simulación persigue un doble objetivo: comprobar la capacidad del aumento en la ingesta de calcio para paliar los efectos de la osteoporosis y analizar la capacidad del modelo de hacer frente a dos perturbaciones simultáneas. Como la introducción de estas perturbaciones fue detallada en el apartado 4.1 se procede directamente a la exposición de los resultados.

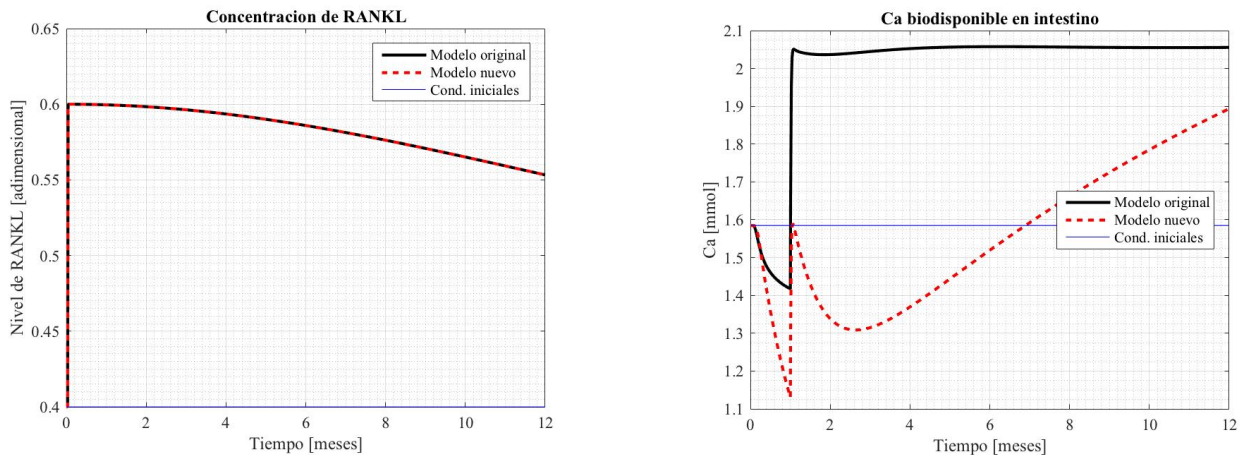


Figura 5.27. Perturbaciones introducidas en el sistema.

Se pueden observar en la figura (5.27) las variaciones introducidas en esta simulación, así como sus primeros efectos. Primero, queda patente que la osteoporosis queda introducida de igual forma en ambos modelos, reflejado esto en la misma distribución de RANKL. Segundo, se observa que el aumento en la ingesta de calcio produce el mismo efecto sobre los dos modelos, un aumento de algo menos de 0.5 mmol del calcio biodisponible. Por último, la biodisponibilidad de calcio presenta una diferente forma en la respuesta entre los dos modelos, lo cual deriva de los efectos de la osteoporosis que, como se recuerda de la sección 5.4, produce distintas distribuciones en ambos modelos, siendo más estable la del original.

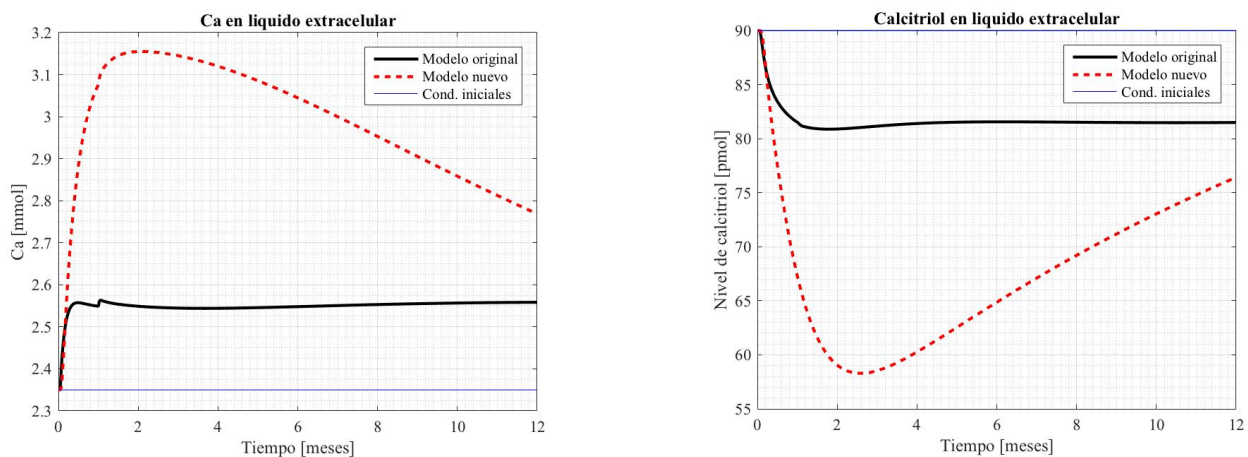


Figura 5.28. Respuesta del sistema vascular a la osteoporosis con aumento en la ingesta de calcio.

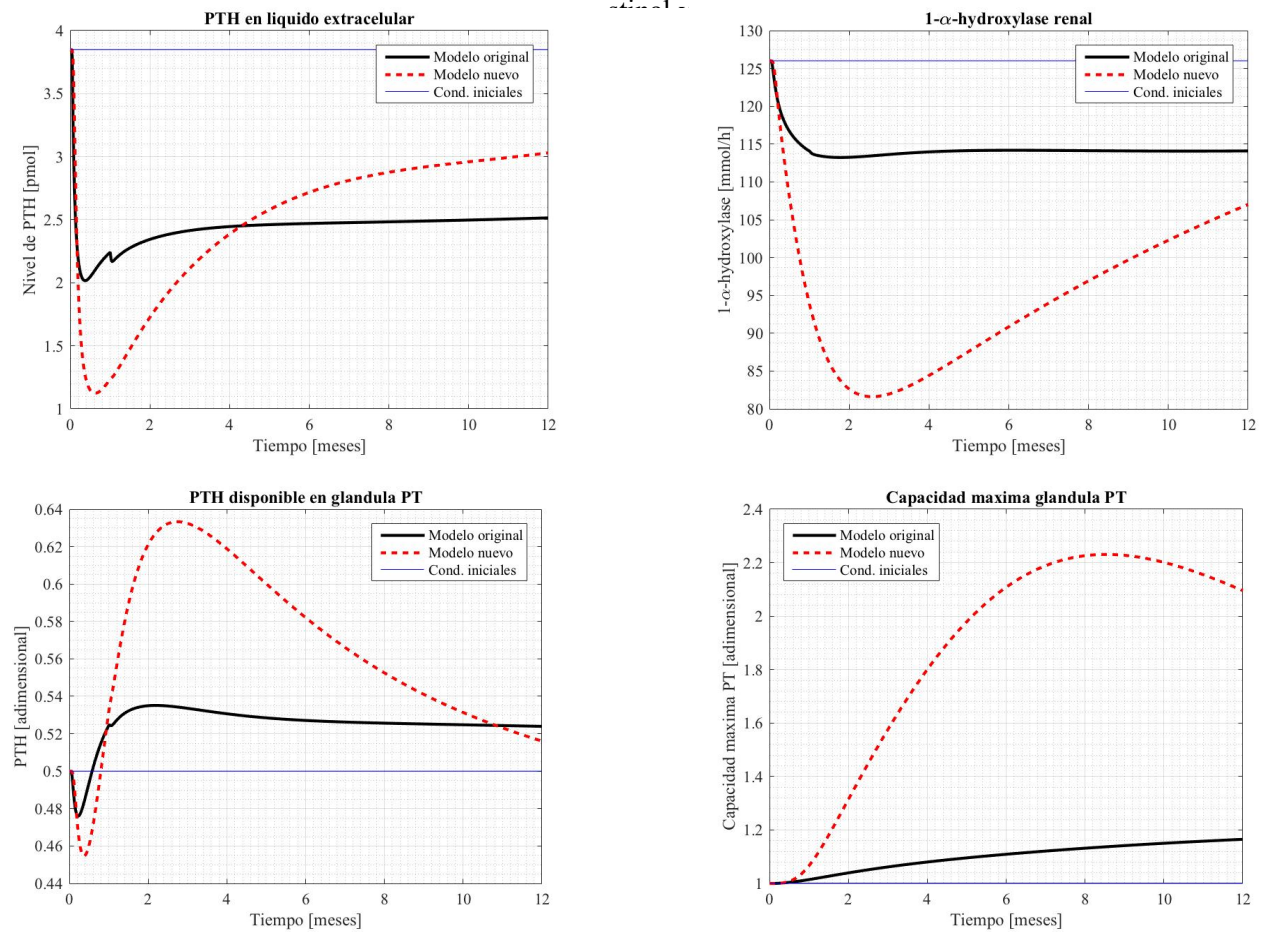


Figura 5.30. Respuesta hormonal a la osteoporosis con aumento en la ingesta de calcio.

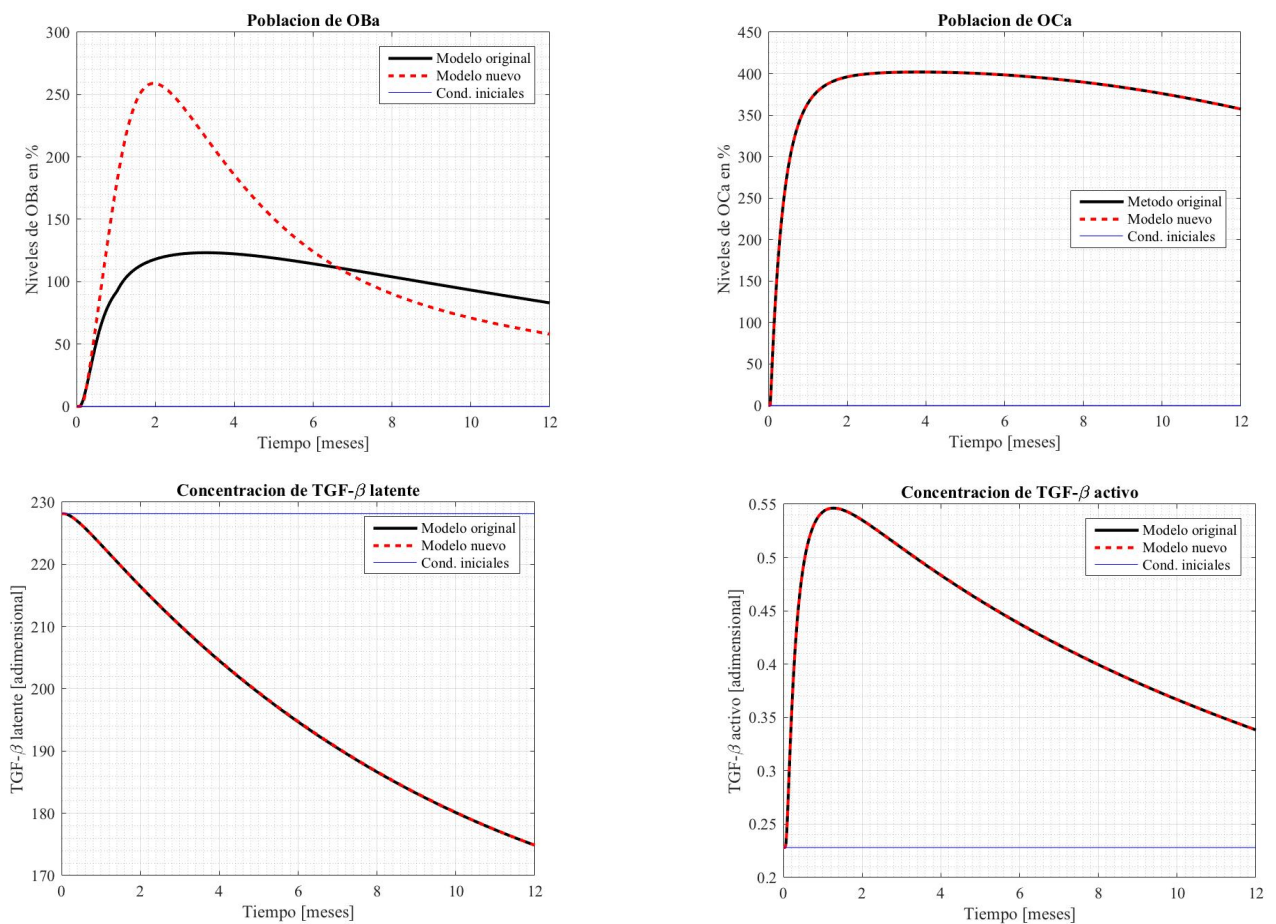


Figura 5.29. Respuesta de las BMUs a la osteoporosis con aumento en la ingesta de calcio.

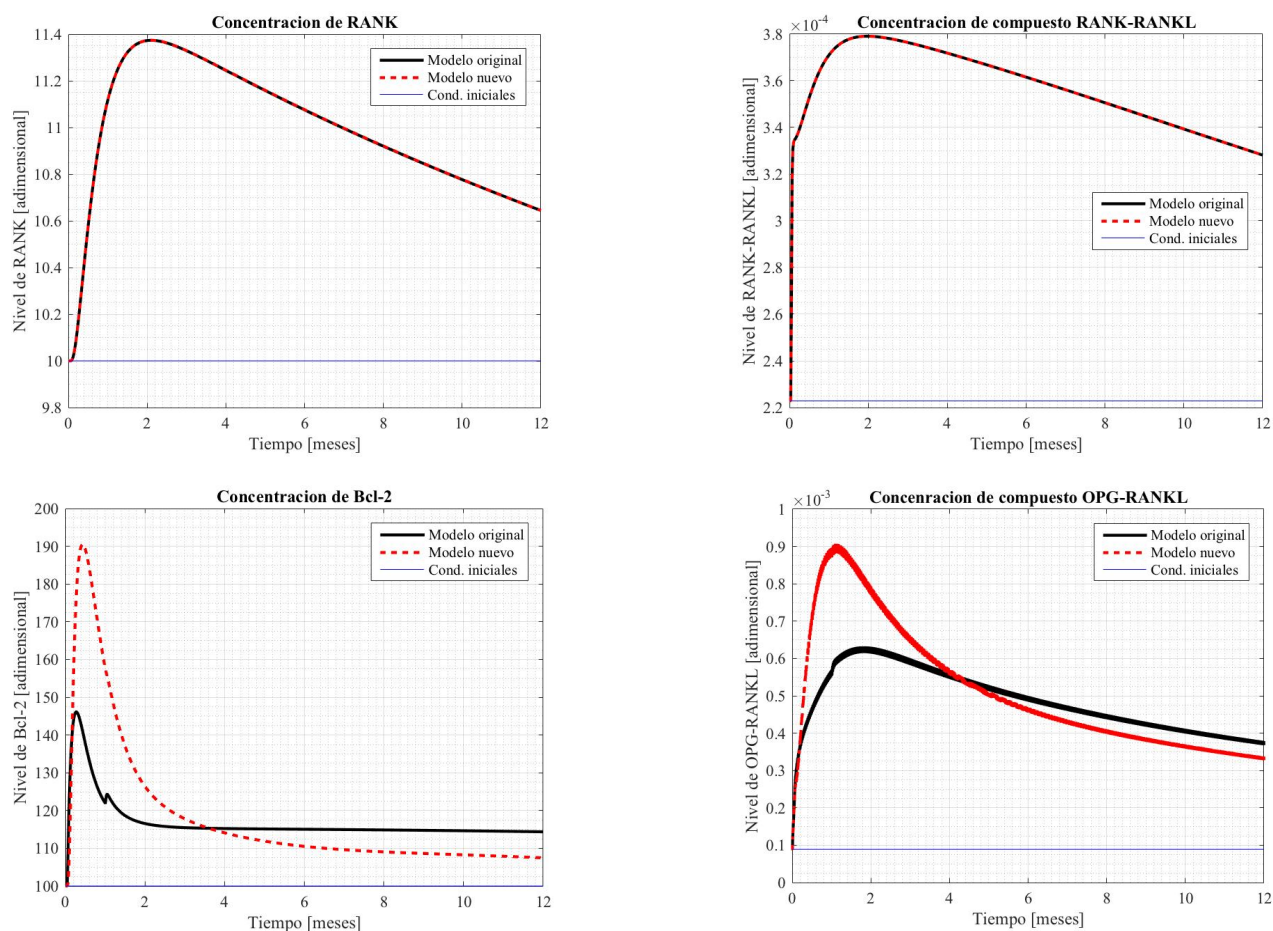


Figura 5.31. Respuesta del sistema de señalización RANK/RANKL/OPG a la osteoporosis con aumento en la ingesta de calcio.

Ante los resultados mostrados en la figura (5.28) es de esperar que la respuesta del sistema sea la superposición de las respuestas a las dos perturbaciones introducidas, pues así lo sugiere la evolución de la biodisponibilidad de calcio en el intestino. Esto se confirma al observar el resto de los resultados, presentados todos ellos en conjunto porque no existe diferencia apreciable en los resultados del modelo nuevo obtenidos bajo este escenario y el anterior. Este comportamiento es razonable dado que la magnitud de la respuesta a la osteoporosis es muy superior a la de la respuesta producida por el aumento en la ingesta de calcio, lo cual puede verse en las secciones 5.2 y 5.4.

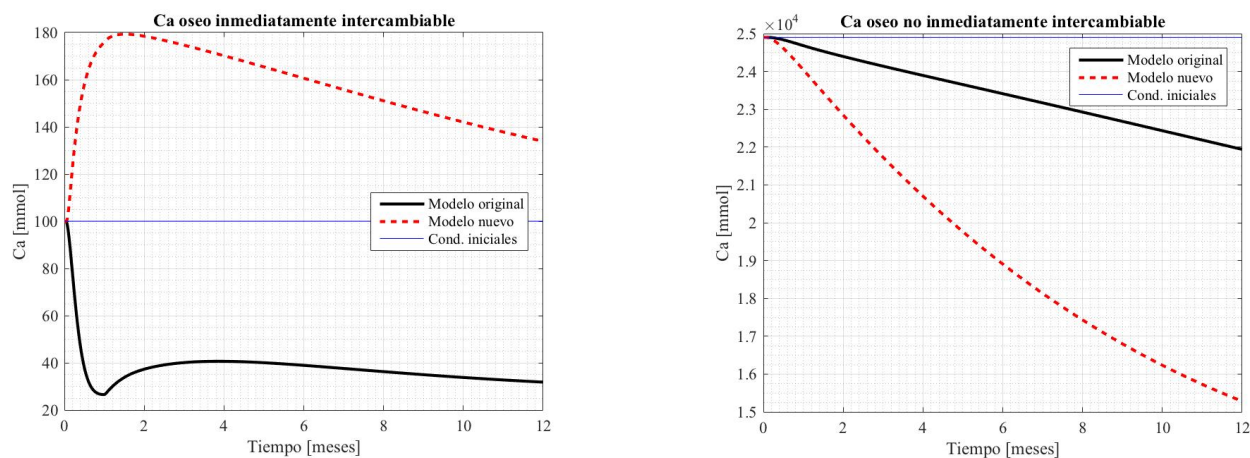


Figura 5.32. Evolución del compartimento óseo durante osteoporosis con aumento en la ingesta de calcio.

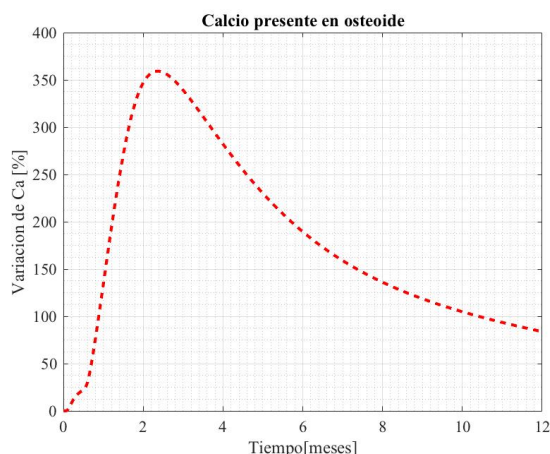


Figura 5.33. Evolución del calcio en osteoide durante osteoporosis con aumento en la ingesta de calcio.

En las figuras (5.32) y (5.33) se puede observar que la respuesta del hueso ante el escenario aquí presentado es casi idéntica a la obtenida en la sección anterior, tan solo mostrando un mínimo amortiguamiento que deriva del aumento en la ingesta de calcio. Esto era de esperar ante los resultados presentados en las figuras (5.27 – 4.33) y confirma la capacidad del modelo para resolver un escenario en el que se introduce más de una perturbación sobre variables diferentes.

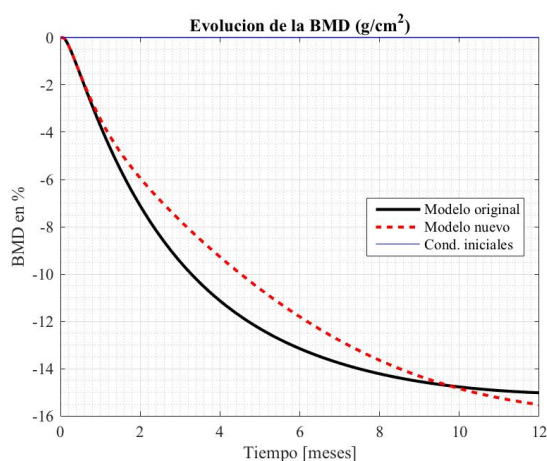


Figura 5.34.. Evolución de densidad mineral ósea

Tabla 5-1 Tipos de transmisión y frecuencia central

Tipo de Transmisión	Frecuencia central de transmisión
Modem	100-1800 Hz
Radio AM	530-1600 kHz
Radio FM	88-108 MHz
Televisión	178-216 MHz
Telefonía móvil	850 MHz-1,8 GHz
Redes inalámbricas	2,4 GHz
Fibra óptica	$2 \cdot 10^{14}$ Hz

6 CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

Para finalizar este trabajo se hace una revisión sobre los objetivos propuestos al comenzar el proyecto y los objetivos finalmente alcanzados. Primero, se perseguía en este trabajo la obtención de un método de integración fiable que permitiera al usuario el acceso en cada paso de integración a las soluciones de tantos pasos anteriores como le fueran precisos. Y segundo, se pretendía desarrollar el modelo de Peterson y Riggs haciendo recaer la acción de las poblaciones celulares sobre los compartimentos de calcio inmediata y no inmediatamente intercambiables del hueso e introduciendo el efecto de la fase de mineralización primaria en las ecuaciones de dicho modelo.

Se puede concluir que el primer objetivo ha sido más que satisfecho pues, no solo se ha obtenido un método de integración válido sino que se han establecido dos alternativas que resuelven el problema correctamente. Esto se ha comprobado sobradamente durante todo el capítulo 4, en el que los resultados obtenidos han mostrado la capacidad de los dos métodos de integración para alcanzar resultados suficientemente precisos. Se recuerda que se hace relevante la existencia de los dos métodos de integración porque cada uno de ellos ofrece una ventaja. Esto se aprecia al observar la mayor velocidad de ejecución del método de Euler y la mayor precisión en evoluciones oscilatorias del método trapezoidal.

Por otra parte, los resultados mostrados en el capítulo 5 evidencian que los cambios introducidos al modelo de Peterson y Riggs son relevantes y coherentes con la literatura y con lo que de ellos se esperaba. Se aprecia el tiempo de retardo de la mineralización y una mayor respuesta del Ca no-IC a los cambios en la población de osteoclastos. Además, se observa el efecto amortiguador que sobre el compartimento óseo tiene la nueva variable introducida A_{13b} . Así como el aumento de la estabilidad en los escenarios simulados en los apartados 5.1-5.3 debida a la acción conjunta de la nueva variable y modificaciones propuestas en las ecuaciones (3.6), (3.7), (3.10), (3.12) y (3.14) conducen a una mayor estabilidad del sistema en las condiciones simuladas en los apartados. Por último, las conclusiones extraídas de los resultados presentados en referencia a la introducción de la fase de mineralización primaria, y por ello a la introducción de la variable A_{13b} , también son muy positivas. No solo por el efecto amortiguador ya comentado sino porque la evolución de este compartimento se ajusta a lo que cabría esperar en cada escenario y ante cada perturbación en las poblaciones celulares.

6.1 Trabajos futuros

Para continuar con el desarrollo de un modelo de homeostasis del calcio y remodelación ósea se pueden llevar a cabo una serie de mejoras al modelo aquí presentado. Estas mejoras pueden ir encaminadas a corregir las limitaciones que se presentan en este modelo o a introducir nuevas poblaciones celulares o parámetros que no se hayan tenido en consideración aún. Así, se presentan algunas posibles líneas de acción futuras:

- Continuar perfeccionando el proceso de mineralización ósea, que presenta la limitación de no tener en cuenta el calcio presente en el compartimento de A_{13b} que pasa a A_{13} en cada paso de integración, pudiéndose así dar el caso de retrasar la mineralización. De esta forma se asegurarían las prestaciones del modelo en un rango más amplio de escenarios, en concreto en aquellos con déficit de calcio IC.
- Introducir poblaciones celulares que desempeñan funciones relevantes en la remodelación ósea, tales como los osteocitos. Con ello se podría introducir también el efecto del estímulo mecánico en el modelo, ya que actualmente esto no se tiene en cuenta de ningún modo.
- Añadir el tratamiento con teriparatida al nuevo modelo con el fin de ampliar las posibilidades del modelo y poder así obtener información relevante acerca de los efectos de tratamientos farmacológicos.

REFERENCIAS

- [1] E. Marínez de Victoria «El calcio, esencial para la salud», *Nutrición Hospitalaria*, vol.33, supo.4, 2016.
- [2] Jorge-Hernán Izquierdo, Fabio BonillaÁbadía, Carlos A. Cañas, Gabriel J. Tobón, «Calcio, canales, señalización intracelular y autoinmunidad», *Revista Reumatología clínica*, vol. 10, nº1, pp. 43-47, 2014.
- [3] E. Bernabéu Martínez, F. López-Oliva Muñoz, A. Larena Pellejero, A. Tus Gil, M^a C. de la Piedra Gordo, M. Montero Escobar, «Estudio de la composición ósea para su apropiada regeneración con materiales implantados», *El aparato locomotor*, vol. 4, nº3, pp. 202-207, 2006
- [4] M. C. Peterson and M. M. Riggs, «A physiologically based mathematical model of integrated calcium homeostasis and bone remodeling», *Bone*, vol. 46, nº 1, p. 49–63, 2010.
- [5] J. Mateos Arriola, «Modelado numérico de la homeostasis del calcio/fósforo en el cuerpo humano», Sevilla: Universidad de Sevilla, 2019
- [6] J. Martínez-Reina, J. M. García-Aznar, J. Domínguez, and M. Doblaré, «On the role of bone damage in calcium homeostasis», *Journal of Theoretical Biology*, pp. 704-712, 2008.
- [7] Arieh Iserles, «A First Course in the Numerical Analysis of Differential Equations», Cambridge: University of Cambridge, 1996
- [8] «es.mathworks.com» [Online] Available: <https://es.mathworks.com/help/matlab/ref/ode23s.html#bu8towx> [Último acceso: 15 agosto 2019]
- [9] C.F. Curtiss, J.O. Hirschfelder, «Integration of Stiff Equations», *Mathematics*, vol.38, pp.235-243, 1952.
- [10] M.C. Peterson and M.M. Riggs, «updates_Dec2010»
- [11] P. Pivonka, J. Zimak, D.W. Smith, B.S. Gardiner, C.R. Dunstan, N.A. Sims, T.J. Martin, G.R. Mundy, «Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study», *Bone*, vol. 43, nº 2, pp. 249- 263, 2008.
- [12] L. Bordons Carriazo, «Modelo de remodelación ósea basado en poblaciones celulares con el efecto de los osteocitos», Sevilla: Universidad de Sevilla, 2016.
- [13] Y. Ferrer Lozano, «Matriz ósea y consolidación», *MEDWAVE*, vol. 9, nº 9, 2009.
- [14] I. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil, M.A. Alobera Gracia, M. del Canto Pingarrón, L. Blanco Jerez, «Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado», *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, vol. 11, nº 2, 2006. [Online] Available: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000200012 [Último acceso: 23 agosto 2019]
- [15] «Teriparatide». [Online]. Available: https://www.drugs.com/mtm_esp/teriparatide.html [Último acceso: 28 agosto 2019]
- [16] J.L. Neyro Bilbao, A. Cano Sánchez, S. Palacios Gil-Antuñano, «Regulación del metabolismo óseo a través del sistema rana-rankl-opg», *Revista de osteoporosis y metabolismo mineral*, vol. 3, nº 2, pp. 105-112, 2011
- [17] «Osteoporosis: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento», Fundación española de reumatología, [Online] Available: <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/osteoporosis/> [Último acceso: 31 agosto 2019]

- [18] J. Martínez-Reina and P. Pivonka, «Effects of long-term treatment of denosumab on bone mineral density: insights from an in-silico model of bone mineralization», *Bone*, vol. 125, pp. 87-95, 2019.
- [19] M. Osca Guadalajara, N. Guadalajara Olmeda, R. Escartín Martínez, «Impacto del tratamiento con teriparatida en la calidad de vida de las personas con osteoporosis», *Revista Española de Salud Pública*, vol. 89, nº 2, 2015
- [20] J. D. Currey, «Tensile yield in compact bone is determined by strain, post-yield behaviour by mineral content», *Journal of Biomechanics*, vol. 37, nº 4 pp. 549-556, 2004.
- [21] M.C. Peterson, M.M. Riggs, «Predicting Nonlinear Changes in Bone Mineral Density Over Time Using a Multiscale Systems Pharmacology Model», *CPT: Pharmacometrics & Systems pharmacology*, e14, nº 1, 2012.
- [22] M.C. Peterson, M.M. Riggs, M.R. Gastonguay, «Multiscale Physiology-Based Modeling of Mineal Bone Disorder in Patients with Impaired Kidney Function», *Journal of Clinical Pharmacology*, vol.52, pp. 45S-53S, 2012.
- [23] M.C. Peterson, M.M. Riggs, M.R. Gastonguay, «A Systems Biology Model to Describe Long-Term Bone Remodeling Effects of Estrogen in Menopausal and Postmenopausal Women», Tariffville, CT: Metrum Institute.
- [24] A. García, «¿Cómo se renueva un hueso?», *SEBBM*, agosto 2011. [Online] Available: <https://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/305-especial-sobre-regeneracion-osea-3-articulos> [Último acceso: 8 septiembre 2019].⁽²⁾
- [25] D. Lozano, «¿Se pueden emplear materiales sintéticos para reemplazar un hueso dañado?», *SEBBM*, agosto 2011.⁽²⁾
- [26] S. Portal, «Nuevo flujo sanguíneo es necesario para la remodelación ósea», *SEBBM*, agosto 2011.⁽²⁾
- [27] «Ecuaciones diferenciales ordinarias». [Online] Available: <https://claudiovz.github.io/metodos-numericos-II/ecuaciones-diferenciales/ode011.html> [Último acceso: 12 julio 2019].
- [28] «Métodos numéricos para ecuaciones diferenciales ordinarias», Barcelona: Escuela de caminos, UPC Barcelona. [Online] Available: https://portal.camins.upc.edu/materials_guia/250133/2013/Apuntes-EDOs-web.pdf%3Bjsessionid=AA7E7B3F248723452CAB3E7BA8EE8B82 [Último acceso: 17 julio 2019].
- [29] P. Fridez, «Modélisation de l'adaptatioon osseuse externe», EPFL, Physics Department, 1996.
- [30] Raposo JF, Sobrinho LG, Ferreira HG, «A minimal mathematical model of calcium homeostasis», *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 87, pp. 4330-4340, 2002.
- [31] Lemaire V, Tobin FL, Greller LD, Cho CR, Suva LJ. «Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling», *The Journal of Theoretical Biology*, vol. 229, pp. 293-309, 2004.
- [32] Bellido T, Ali AA, Plotkin LI, Fu Q, Gubrij I, Roberson PK, et al. «Proteasomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone-induced anti-apoptotic signaling in osteoblasts. A putative explanation for why intermittent administra- tion is needed for bone anabolism», *J Biol Chem*, vol. 278, nº 50 pp. 50259-72, 2003.
- [33] Guyton AC, Coleman TG, Cowley Jr AW, Liard JF, Norman Jr RA, Manning Jr RD, «Systems analysis of arterial pressure regulation and hypertension», *Ann Biomed Eng*, vol.1 pp. 254-281, 1972.

² Las referencias acompañadas por este subíndice son recursos online recogidos accesibles en el mismo enlace, el de la referencia [24].

ANEXO A: MÉTODOS INTEGRACIÓN

A.1 Programa principal

```
%% HOMEOSTASIS DEL CALCIO

clear variables;
close all;
clc;

%% INICIALIZACION

% Parametros independientes del modelo
ParametrosIndependientes

% Vector de condiciones iniciales
A0 = [];
CondicionesIniciales

% Parametros dependientes del modelo
ParametrosDependientes

% Cambio en la ingesta de calcio
c_D1 = 0; % Aumento respecto a la ingesta normal. 0 si no hay
cambios. 1 si aumenta un 100%. D1 = 24.055 mmol/dia
t0_D1 = 24*30; % [h] tiempo en que se realiza el cambio

% Cambio en la expresion de RANKL (Osteoporosis)
c_RANKL = 0; % Aumento respecto a la expresion normal. 0 si no hay
cambios. 1 si aumenta un 100%. RANKL = 0.4 unid. relativas
t0_RANKL = 1; % [h] tiempo en que se realiza el cambio

% Dosis de Teriparatida
n_dTeri = 60; % numero de dosis. Igualar a 0 si no hay dosis
t0_dTeri = 24*30; % [h] primer dia en que se aplica la dosis expresado en
horas (min 24 h)
ts_dTeri = 24; % [h] separacion entre las dosis
dTeri = 20; % [microgramos/d] dosis

%% Simulacion
Annos = 1; % periodo de tiempo total de simulacion en anhos
tf = 24*30*12*Annos; % cambio del periodo de tiempo de integracion a horas
(H/D/M/A)
%% Simulacion del sistema

tstart = 0; % tiempo inicial de integracion
At = 12; % [h] paso de integracion
t = [];
A = [];
t1 = [];
A1 = [];
Estado(:,1) = CondIni(:,1);
Esp = [ t0_D1;c_D1; ...
        t0_RANKL;c_RANKL; ...
        t0_dTeri;dTeri;n_dTeri;ts_dTeri ];
tic
% Simulacion del periodo con Teriparatida mediante ODE
if n_dTeri ~= 0
```



```

    At1 = 1;
    t_dTeri = CalculaTiempos(n_dTeri+1,t0_dTeri,ts_dTeri); % se pone una
dosis mas para evaluar el ultimo periodo del tto.
    if t_dTeri(end)>=tf
        error('\nDisminuya el numero de dosis o bien \nIntroduzca un tiempo
de simulacion mayor a %01d dias (%02d
anhos)',t_dTeri(end)/24,t_dTeri(end)/24/30/12)
    elseif length([t_dTeri(end):At:tf])<2
        At = (tf-t_dTeri(end))/4;
        warning('\nAt demasiado grande. Se ha reducido a %01d',At)
    end
    for i = 1:length(t_dTeri)
        % Solucion hasta antes de la i-esima dosis.
        [ti,Ai] = ode23s(@(t,A) DinamicaModelo1( t,A,A0,Esp
),[tstart:At1:t_dTeri(i)],Estado,opts);
        t1 = [t1;ti];
        A1 = [A1;Ai];
        Estado(:,1) = A1(end,:); % Cond. ini. de
siguiente iteracion
        Estado(33,1) = Estado(33,1)+dTeri*1E6/4117.8; % [microgramos/d]
Administracion de Teriparatida
        tstart = t1(end);
    end
    Estado(:,1) = A1(end,:);
end

% Simulacion del periodo sin Teriparatida mediante ODE
[ti,Ai] = ode23s(@(t,A) DinamicaModelo1( t,A,A0,Esp
),[tstart:At:tf],Estado,opts);
t1 = [t1;ti];
A1 = [A1;Ai];
if c_RANKL > 0 % RANKL en caso de Osteoporosis
    A1(:,22) = A0(22)+A0(22)*c_RANKL .* RANKL_ost(t1,t0_RANKL);
end
telapsedode=toc

% Simulacion mediante el metodo de Euler (explicito)
tic
At=1/4;
A(1,:)=CondIni;
if n_dTeri ~=0 % con tto. con teriparatida [separado en 3 periodos para
velocidad de computacion]
    flag=1;
    t_dTeri = CalculaTiempos(n_dTeri+1,t0_dTeri,ts_dTeri); % anhad una dosis
mas para el seguimiento de la ultima dosis de tptd
    nsteps1=(t_dTeri(1)-At)/At; % Tiempo anterior a la administracion (paso
mas largo)
    t=[0:At:t_dTeri(1)-At];
    for i=1:nsteps1-1
        A(i+1,:)=A(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A(i,:)',A0,Esp)'.*At;
        for j=1:length(CondIni)
            if A(i+1,j) <= A(1,j)*0.05 % limite inferior del 5% para las
variables
                A(i+1,j)=A(1,j)*0.05;
            end
        end
        if flag<=length(t_dTeri) && t(i)==t_dTeri(flag)
            A(i+1,33) = A(i+1,33)+dTeri*1E6/4117.8;
            flag=flag+1;
        end
    end
    At=1/10; % paso de integracion durante el periodo con teriparatida
menor

```

```

nsteps2=(t_dTeri(end)-(t_dTeri(1)-At))/At; % Tiempo de administracion
(paso corto)
t=[t,t_dTeri(1):At:t_dTeri(end)];
for i=nsteps1:(nsteps1+nsteps2)-1
    A(i+1,:)=A(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A(i,:)',A0,Esp)'.*At;
    for j=1:length(CondIni)
        if A(i+1,j) <= A(1,j)*0.05
            A(i+1,j)=A(1,j)*0.05;
        end
    end
    if flag<=length(t_dTeri) && t(i)==t_dTeri(flag)
        A(i+1,33) = A(i+1,33)+dTeri*1E6/4117.8;
        flag=flag+1;
    end
end
At=1/4;
nsteps3=(tf-t_dTeri(end))/At; % Tiempo posterior a administracion (paso
mas largo)
t=[t,t_dTeri(end)+At:At:tf];
for i=nsteps2+nsteps1:nsteps1+nsteps2+nsteps3-1
    A(i+1,:)=A(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A(i,:)',A0,Esp)'.*At;
    for j=1:length(CondIni)
        if A(i+1,j) <= A(1,j)*0.05
            A(i+1,j)=A(1,j)*0.05;
        end
    end
end
else % caso sin teriparatida
    nsteps=tf/At;
    t=[0:At:tf];
    for i=1:nsteps-1
        A(i+1,:)=A(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A(i,:)',A0,Esp)'.*At;
        A(i+1,17)=A(i+1,29)+A(i+1,30);
        for j=1:length(CondIni)
            if A(i+1,j) <= A(1,j)*0.05 % limite inferior del 5% para las
variables
                A(i+1,j)=A(1,j)*0.05;
            end
        end
    end
end
if c_RANKL > 0 % RANKL en caso de Osteoporosis
    A(:,22) = A0(22)+A0(22)*c_RANKL .* RANKL_ost(t(1:end-1),t0_RANKL);
end
telapsedEu=toc

% Simulacion mediante el metodo trapezoidal (implicito)
tic
At=1/4;
h=1/8;
A3(1,:)=CondIni;
if n_dTeri==0
    nsteps=tf/At;
    t=[0:At:tf];
    for i=1:nsteps-1
        Ap(1,:)=A3(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A3(i,:)',A0,Esp)'.*h; % 2 pasos
de Euler para mejorar
        for j=1:length(CondIni) % primera
aproximacion
            if Ap(1,j) <= A3(1,j)*0.05
                Ap(1,j)=A3(1,j)*0.05; %limite inferior del 5% para las
variables
            end
        end
    end
end

```

```

As(1,:)=Ap(1,:)+DinamicaModelo1(t(i),Ap(1,:)','A0,Esp)'.*h;
for j=1:length(CondIni)
    if As(1,j) <= A3(1,j)*0.05
        As(1,j)=A3(1,j)*0.05;
    end
end
A3(i+1,:)=As(1,:);
% A(i+1,:)=A(i,:);
sumerror=1;
contador(i)=1;
while sumerror>0.5 && contador(i)<50

Ah(1,:)=A3(i,:)+0.5*At.*(DinamicaModelo1(t(i),A3(i,:)','A0,Esp)'+DinamicaModel
o1(t(i+1),A3(i+1,:)','A0,Esp)');
    error(1:22)=abs((A3(i+1,1:22)-Ah(1,1:22))./A3(i+1,1:22)); %
Errores separados para
    error(23)=abs((A3(i+1,24)-Ah(1,24))./A3(i+1,24)); %
evitar A23 y A25 (OPG)
    error(24:length(CondIni)-2)=abs((A3(i+1,26:end)-
Ah(1,26:end))./A3(i+1,26:end));
    cond=error>0.01;
    sumerror=sum(cond);
    if contador(i)<3
        sumerror=1;
    end
    contador(i)=contador(i)+1;
    A3(i+1,:)=Ah(1,:);
    for j=1:length(CondIni)
        if A3(i+1,j) <= A3(1,j)*0.05 % limite inferior 5%
            A3(i+1,j)=A3(1,j)*0.05;
        end
    end
end
end
else
    flag=1;
    t_dTeri = CalculaTiempos(n_dTeri+1,t0_dTeri,ts_dTeri); % anhad e una dosis
mas para el seguimiento de la ultima dosis de tptd
    nsteps1=(t_dTeri(1)-At)/At; % Tiempo anterior a la administracion (paso
mas largo)
    t=[0:At:t_dTeri(1)-At];
    for i=1:nsteps1-1
        Ap(1,:)=A3(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A3(i,:)','A0,Esp)'.*h; % 2 pasos
de Euler para mejorar
        for j=1:length(CondIni) % primera
aproximacion
            if Ap(1,j) <= A3(1,j)*0.05
                Ap(1,j)=A3(1,j)*0.05; %limite inferior del 5% para las
variables
            end
        end
        As(1,:)=Ap(1,:)+DinamicaModelo1(t(i),Ap(1,:)','A0,Esp)'.*h;
        for j=1:length(CondIni)
            if As(1,j) <= A3(1,j)*0.05
                As(1,j)=A3(1,j)*0.05;
            end
        end
        A3(i+1,:)=As(1,:);
        % A(i+1,:)=A(i,:);
        sumerror=1;
        contador(i)=1;
        while sumerror>0.5 && contador(i)<50

Ah(1,:)=A3(i,:)+0.5*At.*(DinamicaModelo1(t(i),A3(i,:)','A0,Esp)'+DinamicaModel

```

```

ol(t(i+1),A3(i+1,:),'A0,Esp)');
    error(1:22)=abs((A3(i+1,1:22)-Ah(1,1:22))./A3(i+1,1:22)); %
Errores separados para
    error(23)=abs((A3(i+1,24)-Ah(1,24))./A3(i+1,24)); %
evitar A23 y A25 (OPG)
    error(24:length(CondIni)-2)=abs((A3(i+1,26:end)-
Ah(1,26:end))./A3(i+1,26:end));
    cond=error>0.01;
    sumerror=sum(cond);
    if contador(i)<3
        sumerror=1;
    end
    contador(i)=contador(i)+1;
    A3(i+1,:)=Ah(1,:);
    for j=1:length(CondIni)
        if A3(i+1,j) <= A3(1,j)*0.05 % limite inferior 5%
            A3(i+1,j)=A3(1,j)*0.05;
        end
    end
end
if flag<=length(t_dTeri) && t(i)==t_dTeri(flag)
    A3(i+1,33) = A3(i+1,33)+dTeri*1E6/4117.8;
    flag=flag+1;
end
end
At=1/10; % paso de integracion durante el periodo con teriparatida
menor
    nsteps2=(t_dTeri(end)-(t_dTeri(1)-At))/At; % Tiempo de administracion
(paso corto)
    t=[t,t_dTeri(1):At:t_dTeri(end)];
    for i=nsteps1:(nsteps1+nsteps2)-1
        Ap(1,:)=A3(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A3(i,:),'A0,Esp')*.h; % 2 pasos
de Euler para mejorar
        for j=1:length(CondIni) % primera
aproximacion
            if Ap(1,j) <= A3(1,j)*0.05
                Ap(1,j)=A3(1,j)*0.05; %limite inferior del 5% para las
variables
            end
        end
        As(1,:)=Ap(1,:)+DinamicaModelo1(t(i),Ap(1,:),'A0,Esp')*.h;
        for j=1:length(CondIni)
            if As(1,j) <= A3(1,j)*0.05
                As(1,j)=A3(1,j)*0.05;
            end
        end
        A3(i+1,:)=As(1,:);
    %    A(i+1,:)=A(i,:);
    sumerror=1;
    contador(i)=1;
    while sumerror>0.5 && contador(i)<50

Ah(1,:)=A3(i,:)+0.5*At.*(DinamicaModelo1(t(i),A3(i,:),'A0,Esp')'+DinamicaModel
ol(t(i+1),A3(i+1,:),'A0,Esp)');
    error(1:22)=abs((A3(i+1,1:22)-Ah(1,1:22))./A3(i+1,1:22)); %
Errores separados para
    error(23)=abs((A3(i+1,24)-Ah(1,24))./A3(i+1,24)); %
evitar A23 y A25 (OPG)
    error(24:length(CondIni)-2)=abs((A3(i+1,26:end)-
Ah(1,26:end))./A3(i+1,26:end));
    cond=error>0.01;
    sumerror=sum(cond);
    if contador(i)<3
        sumerror=1;

```

```

        end
        contador(i)=contador(i)+1;
        A3(i+1,:)=Ah(1,:);
        for j=1:length(CondIni)
            if A3(i+1,j) <= A3(1,j)*0.05 % limite inferior 5%
                A3(i+1,j)=A3(1,j)*0.05;
            end
        end
    end
    if flag<=length(t_dTeri) && t(i)==t_dTeri(flag)
        A3(i+1,33) = A3(i+1,33)+dTeri*1E6/4117.8;
        flag=flag+1;
    end
end
At=1/4;
nsteps3=(tf-t_dTeri(end))/At; % Tiempo posterior a administracion (paso
mas largo)
t=[t,t_dTeri(end)+At:At:tf];
for i=nsteps2+nsteps1:nsteps1+nsteps2+nsteps3-1
    Ap(1,:)=A3(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A3(i,:)','A0,Esp)'.*h; % 2 pasos
de Euler para mejorar
    for j=1:length(CondIni) % primera
aproximacion
        if Ap(1,j) <= A3(1,j)*0.05
            Ap(1,j)=A3(1,j)*0.05; %limite inferior del 5% para las
variables
        end
    end
    As(1,:)=Ap(1,:)+DinamicaModelo1(t(i),Ap(1,:)','A0,Esp)'.*h;
    for j=1:length(CondIni)
        if As(1,j) <= A3(1,j)*0.05
            As(1,j)=A3(1,j)*0.05;
        end
    end
    A3(i+1,:)=As(1,:);
    % A(i+1,:)=A(i,:);
    sumerror=1;
    contador(i)=1;
    while sumerror>0.5 && contador(i)<50

        Ah(1,:)=A3(i,:)+0.5*At.*(DinamicaModelo1(t(i),A3(i,:)','A0,Esp)'+DinamicaModel
        o1(t(i+1),A3(i+1,:)','A0,Esp)');
        error(1:22)=abs((A3(i+1,1:22)-Ah(1,1:22))./A3(i+1,1:22)); %
Errores separados para
        error(23)=abs((A3(i+1,24)-Ah(1,24))./A3(i+1,24)); %
evitar A23 y A25 (OPG)
        error(24:length(CondIni)-2)=abs((A3(i+1,26:end)-
        Ah(1,26:end))./A3(i+1,26:end));
        cond=error>0.01;
        sumerror=sum(cond);
        if contador(i)<3
            sumerror=1;
        end
        contador(i)=contador(i)+1;
        A3(i+1,:)=Ah(1,:);
        for j=1:length(CondIni)
            if A3(i+1,j) <= A3(1,j)*0.05 % limite inferior 5%
                A3(i+1,j)=A3(1,j)*0.05;
            end
        end
    end
end
end
end
if c_RANKL > 0 % RANKL en caso de Osteoporosis

```



```

A3(:,22) = A0(22)+A0(22)*c_RANKL .* RANKL_ost(t(1:end-1),t0_RANKL);
end
telapsedTr=toc

```

A.2 Condiciones iniciales

```
%% Condiciones iniciales
```

```

A0(1,1) = 1.58471; % [mmol] % Ca intestino
A0(2,1) = 0.5; % % Ca abs dependiente de
transportadores
A0(3,1) = 0.839; % [mmol] % fosfatos intestino
A0(4,1) = 32.9; % [mmol] % Ca extracelular
A0(5,1) = 16.8; % [mmol] % fosfatos extracelular
A0(6,1) = 1260.0; % [pmol] % Calcitriol extracelular
A0(7,1) = 53.9; % [pmol] % PTH extracelular
A0(8,1) = 3226.0; % [mmol] % fosfatos intracelular
A0(9,1) = A0(6)/10; % [mmol/h] % 1-alpha-hydroxilasa
A0(10,1) = 0.5; % % PTH en glandula PT
A0(11,1) = 1.0; % % capacidad max glandula PT
A0(12,1) = 100.0; % [mmol] % Ca inmediatamente
intercambiable
A0(13,1) = 24900.0; % [mmol] % Ca no inmediatamente
intercambiable
A0(14,1) = 0.0; % [mmol] % fosfatos inmediatamente
intercambiables = Ca
A0(15,1) = 0.0; % [mmol] % fosfatos no inmediatamente
intercambiables
A0(16,1) = 0.00104122; % % preosteoblastos
A0(17,1) = 0.00501324; % % Osteoblastos activos
A0(18,1) = 0.001154; % % Osteoclastos activos
A0(19,1) = 228.142; % % TGF-beta latente
A0(20,1) = A0(19)/1000; % % TGF-beta activo
A0(21,1) = 10.0; % % RANK
A0(22,1) = 0.4; % % RANKL
A0(23,1) = 4.0; % % OPG
A0(24,1) = k21_24*A0(21)*A0(22)/k24_21; % RANK-RANKL
A0(25,1) = k21_24*A0(23)*A0(22)/k24_21; % OPG-RANKL
A0(26,1) = 10.0; % % Runx2
A0(27,1) = 10.0; % % CREB
A0(28,1) = 100.0; % % Bcl-2
A0(29,1) = A0(17)*phi17a; % % Fraccion de osteoblastos
rapidos
A0(30,1) = A0(17)*(1-phi17a); % Fraccion de osteoblastos
lentos
A0(31,1) = 1.0; % % Hidroxiapatita
A0(32,1) = 1.0; % % Densidad mineral osea de la
espina lumbar

```

A.3 Parámetros independientes

```
%% Parametros no hiperbolicos.
```

```

k1_4 = 0.0495; % 1/h constante de velocidad de
absorcion pasiva (paracelular) no saturable de Ca en el intestino
k3_5 = 0.365; % 1/h constante de velocidad de
absorcion de P04 en el intestino.(vida media = 1.9h)
k4_12 = 88/24; % mmol/h Ca total intercambiado
diariamente entre hueso y plasma - 10% controlado por OB u OC; 90% pasivo

```

```

bajo CI
    k5_8    = 51.8;           % 1/h
    k8_5    = 0.019268;      % 1/h
    k6D     = 0.1;           % 1/h
    k7D     = 100/14;        % 1/h      constante de velocidad de
degradacion de primer orden del PTH (5.8 min)
    k9D     = 0.05;         % 1/h
    k9S     = 6.3;          % 1/h
    k11     = 0.0001604;    % 1/h
    k13_12  = 0.0000244437; % 1/h
    k17D    = 0.000605516;  % 1/h
    k18D    = 0.7/24;       % 1/h
    k19_20  = 0.0000298449; % 1/h
    k21D    = 0.00323667;   % 1/h
    k21_24  = 0.00000624;   % 1/h
    k24_21  = 0.112013;     % 1/h
    k22D    = 0.00293273;   % 1/h
    k23D    = 15.8885;       % 1/h
    k27D    = 0.00279513;   % 1/h
    k28D    = 0.693;        % 1/h      constante de velocidad de
degradacion de BCL2 (vida media = 1h)
    k31D    = 1/3.60609;
    k32D    = 0.000397;

    delta2_1 = 0.75;
    alpha0   = 0.01;
    bT6_4    = 0.03;
    deltaT6_4 = 90;           % mM
    phi12_4  = 0.107763;
    phi4_12  = 0.114376;
    phi5_u   = 1.142;
    phi17a   = 0.797629;
    phik17D  = 0.313186;
    phi28_k17D = 1.01;
    gamma4_10 = 0.9;
    gamma20_21 = 0.151825;
    alpha7_22 = 1.30721;
    delta7_22 = 1.183;
    gamma17_22 = 0.173833;
    delta7_23 = 3.85;         % mM
    % gamma18_12_4 = 1.697;   % deleted
    gamma24_12_4 = 0.603754;
    gamma17_19S = 0.0111319;
    gamma18_19_20 = 0.593891;
    gamma19_20 = 0.919131;
    gamma17_32 = 0.0793;
    gamma18_32 = 0.14;
    piC0      = 0.228142;     % Ocupacion del receptor TGF-B

    D1      = 24.0554/24;%37.5 % mmol/h      Ca oral ingerido diariamente
    D3      = 10.5/24;          % mmol/h      PO4 oral ingerido diariamente
    F3      = 0.7;              % -           Fraccion biodisponible del PO4
diario ingerido
    GFR     = 100*60/1000;      % L/h          (Glomerular Filtration Rate)
100mL/min
    V_vasc  = 14;               % L
    V_ic    = 32.3;             % L
    V_bone  = 46.4;             % L

%% Estimacion inicial de los parametros de las funciones hiperbolicas.

    % ro2_1 = 0.25;             % deleted
    alpha2_1 = 0.909359;

```

```

delta2_1      = 0.75;
gamma2_1      = 4.0;
alpha1_4      = 0.9;
delta1_4      = 11.88;
gamma1_4      = 1;
ro6_2         = 0.003;
alpha6_2      = 0.037;
delta6_2      = 90;
gamma6_2      = 1;
alpha6_4      = 2;
delta6_4      = 90;
gamma6_4      = 1;
alpha4_u      = 6.81124;
delta4_u      = 1.57322;
gamma4_u      = 1;
alpha7_4_u    = 1.06147;
delta7_4_u    = 0.2366;
gamma7_4_u    = 1;
ro4_10_7     = 96.25;
alpha4_10_7   = 6249.09;
delta4_10_7   = 1.818;
gamma4_10_7   = 11.7387;
%   alpha7_9   = 1.904;
delta7_9      = 1.54865;
gamma7_9      = 0.111241;
%   ro5_9      = 1.02;
ro5_9         = -0.029800553;
alpha5_9      = 1.52493;
delta5_9      = 1.3021;
gamma5_9      = 8.25229;
ro6_11        = 0.9;
alpha6_11     = 4.1029;
delta6_11     = 68.38;
gamma6_11     = 12.5033;
alpha18_12_4  = 0.543488;
delta18_12_4  = 5.423E-03;
gamma18_12_4  = 1.6971;
ro20_16       = 0.883824*piC0;
alpha20_16    = 4.176137375;
delta20_16    = 3.622;
gamma20_16    = 1.80968;%1;
ro20_17       = 0.000244818*piC0;
alpha20_17    = 0.2516919;
delta20_17    = 0.000000001977;
gamma20_17    = 0.122313;
ro20_17D      = 0.764028*piC0;
alpha20_17D   = 3.11842*piC0;
delta20_17D   = 0.1077;
gamma20_17D   = 2.92375;
alpha28_17D   = 0.638114*phi28_k17D*k17D;
delta28_17D   = 29.67;
gamma28_17D   = 3.81644; %3.67798;
ro24_18S      = 0.388267;
alpha24_18S   = 3.544937;
delta24_18S   = 0.0002634;
gamma24_18S   = 8.53065;
ro20_18D      = 0.878215*piC0;
alpha20_18D   = 2.174957727;
delta20_18D   = 14.90;
gamma20_18D   = 1.0168;
ro22_18D      = 0.469779;
alpha22_18D   = 3.80338;
delta22_18D   = 1.3E-05;
gamma22_18D   = 3.09023;
    
```

```

ro7_26D      = 0.125;
alpha7_26D   = 5.125;
delta7_26D   = 30.0408;
gamma7_26D   = 1;
ro7_27S      = 0.5;
alpha7_27S   = 3.89745;
delta7_27S   = 22.3104;
gamma7_27S   = 1;

```

A.4 Parámetros dependientes

```
%% Parametros no hiperbolicos
```

```

k12_13 = k13_12*A0(13)/A0(12);           % 1/h
k15_14 = 0.464*k13_12;
k14_15 = 0.464*k13_12*A0(15)/A0(14);
k21S   = (k21D*A0(21) + k21_24*A0(21)*A0(22) - k24_21*A0(24)) /
(A0(20))^gamma20_21;
k26S   = 0.693*A0(26); % 1/h
k27S   = k27D*A0(27);
k32S   = k32D*A0(32);

```

```
%% Parametros de las funciones hiperbolicas ajustados
```

```

% alpha5_9 = AlphaHx( A0(5)/V_vasc, 1, delta5_9, gamma5_9 );
alpha7_9   = AlphaHx( A0(7)/V_vasc, 1, delta7_9, gamma7_9 );
alpha4_u   = AlphaHx( A0(4)/V_vasc, 4.07992, delta4_u, gamma4_u );
% delta1_4 = DeltaHx( 1.58471, 0.17533, alpha1_4, gamma1_4 );
delta1_4   = DeltaHx( A0(1), 0.105929, alpha1_4, gamma1_4 );
delta7_4_u = DeltaHx( A0(7)/V_vasc, 1, alpha7_4_u, gamma7_4_u );
delta6_11  = DeltaHx_minus( A0(6)/V_vasc, 1, alpha6_11, ro6_11,
gamma6_11 );
delta18_12_4 = DeltaHx( A0(18), k4_12/A0(12), alpha18_12_4, gamma18_12_4
);
delta4_10_7 = DeltaHx_minus( A0(4)/V_vasc, 385, alpha4_10_7, ro4_10_7,
gamma4_10_7 );
delta20_16  = DeltaHx_plus( A0(20), piC0, alpha20_16, ro20_16,
gamma20_16 );
delta20_17  = DeltaHx_plus( A0(20), piC0, alpha20_17, ro20_17,
gamma20_17 );
delta20_17D = DeltaHx_minus( A0(20), piC0, alpha20_17D, ro20_17D,
gamma20_17D );
delta28_17D = DeltaHx( A0(26), 0.01*k17D, alpha28_17D, gamma28_17D );
delta24_18S = DeltaHx_plus( A0(24), 1, alpha24_18S, ro24_18S,
gamma24_18S );
delta20_18D = DeltaHx_plus( A0(20), piC0, alpha20_18D, ro20_18D,
gamma20_18D );
delta22_18D = DeltaHx_minus( k21_24/k24_21*A0(22), 1, alpha22_18D,
ro22_18D, gamma22_18D );
delta7_22   = DeltaHx( A0(7)/V_vasc, 1, alpha7_22, 1 );
delta7_26D  = DeltaHx_plus( A0(7)/V_vasc, k28D, alpha7_26D, ro7_26D,
gamma7_26D );
delta7_27S  = DeltaHx_plus( A0(7)/V_vasc, 1, alpha7_27S, ro7_27S,
gamma7_27S );

```

A.5 Función Dinámica Modelo1

```
function dAdt = DinamicaModelo1 ( t,A,A0,esp )
```

```
ParametrosIndependientes
```

```

ParametrosDependientes

t0_D1      =   esp(1);
c_D1       =   esp(2);
t0_RANKL   =   esp(3);
c_RANKL    =   esp(4);
%   t0_dTeri   =   esp(5);
%   c_dTeri    =   esp(6);
%   n_dTeri    =   esp(7);
%   ts_dTeri   =   esp(8);

if c_D1 == 0
    D1b =   D1;
else
    D1b =   D1.*D1_t( t,t0_D1,c_D1 );
end

if c_RANKL == 0
    % RANKL_administrado =   0;
    RANKL_osteoporosis=0;
else
    % RANKL_administrado =   RANKL_adm(t,t0_RANKL,c_RANKL*A0(22));
    RANKL_osteoporosis = A0(22)*c_RANKL .* RANKL_ost(t,t0_RANKL);
    A(22) = A0(22)+RANKL_osteoporosis;
end
%   Teri_administrado   =   A(33)+Teri_adm(
t,t0_dTeri,c_dTeri,n_dTeri,ts_dTeri );

% EcuacionesDiferenciales

A(17)      =   A(29)+A(30);
if A(28)>105
    RUNX2 = A(28)-90.0;
else
    RUNX2 = 10.0;
end

H2_1       =   Hx ( A(2), alpha2_1, delta2_1, gamma2_1 );
% efecto de absorcion del intestino.
H1_4       =   Hx ( A(1), alpha1_4, delta1_4, gamma1_4 );
% efecto de las cineticas de transporte del intestino al ECC.
H6_2_plus  =   Hx_plus ( A(6)/V_vasc, ro6_2, alpha6_2, delta6_2,
gamma6_2 );
% efecto activador del calcitriol sobre los
transportadores inactivos.
H6_2_minus =   Hx_minus ( A(6)/V_vasc, ro6_2, alpha6_2, delta6_2,
gamma6_2 );
% efecto inhibidor del calcitriol sobre los
transportadores activos.
H18_12_4   =   Hx ( A(18), alpha18_12_4, delta18_12_4, gamma18_12_4
);
H6_4       =   Hx ( A(6)/V_vasc, alpha6_4, delta6_4, gamma6_4 );
H4_u       =   Hx ( A(4)/V_vasc, alpha4_u, delta4_u, gamma4_u );
H7_4_u     =   Hx ( A(7)/V_vasc, alpha7_4_u, delta7_4_u, gamma7_4_u
);
H4_10_7_minus =   Hx_minus ( A(4)/V_vasc, ro4_10_7, alpha4_10_7,
delta4_10_7, gamma4_10_7 ); % efecto inhibidor que ejerce el Ca en el ECC
sobre la PTH expulsada desde la glandula paratiroidea hacia el ECC.
H7_9       =   Hx ( A(7)/V_vasc, alpha7_9, delta7_9, gamma7_9 );
% efecto que ejerce la PTH del ECC sobre la produccion de enzima hidroxilasa
en el rinhon.
if A(5) >= A0(5)
% En caso de hipofosfatemia,
H5_9_minus =   Hx_minus ( A(5)/V_vasc, ro5_9, alpha5_9, delta5_9,

```



```

gamma5_9 ); % la falta de fosfatos en el ECC produce un efecto
inhibidor en la produccion de hidroxilasa.
else
    H5_9_minus = 1;
end
H6_11_minus = Hx_minus ( A(6)/V_vasc, ro6_11, alpha6_11, delta6_11,
gamma6_11 ); % efecto inhibidor que ejerce el calcitriol circulante
sobre la capacidad max de PTH en la PT-Gland.

% Si existe hiperfosfatemia, el calcitriol decae y la capacidad max de la PT-
Gland se multiplica.
H20_16_plus = Hx_plus ( A(20), ro20_16, alpha20_16, delta20_16,
gamma20_16 );
H20_17_plus = Hx_plus ( A(20), ro20_17, alpha20_17, delta20_17,
gamma20_17 );
H20_17D_minus = Hx_minus ( A(20), ro20_17D, alpha20_17D, delta20_17D,
gamma20_17D );
% H28_17D = Hx ( A(28,1), alpha28_17D, delta28_17D, gamma28_17D
);
H28_17D = Hx ( RUNX2, alpha28_17D, delta28_17D, gamma28_17D );
H24_18S_plus = Hx_plus ( A(24), ro24_18S, alpha24_18S, delta24_18S,
gamma24_18S );
H20_18D_plus = Hx_plus ( A(20), ro20_18D, alpha20_18D, delta20_18D,
gamma20_18D );
H22_18D_minus = Hx_minus ( A(24)/10, ro22_18D, alpha22_18D,
delta22_18D, gamma22_18D );
% H22_18D_minus = Hx_minus ( k21_24/k24_21*A0(22), ro22_18D,
alpha22_18D, delta22_18D, gamma22_18D );
H7_26D_plus = Hx_plus ( A(7)/V_vasc, ro7_26D, alpha7_26D,
delta7_26D, gamma7_26D );
H7_27S_plus = Hx_plus ( A(7)/V_vasc, ro7_27S, alpha7_27S,
delta7_27S, gamma7_27S );

T6_4_minus = 1 - Tx( A(6)/V_vasc, A(4)/V_vasc, 2.35, bT6_4,
deltaT6_4, gamma4_10); % efecto inhibidor que ejerce el Ca y el
calcitriol circulante sobre la produccion de PTH en la PT-Gland.
T6_4_plus = 1 + Tx( A(6)/V_vasc, A(4)/V_vasc, 2.35, bT6_4,
deltaT6_4, gamma4_10); % efecto activador que ejerce el Ca y el
calcitriol sobre la degradacion de PTH en la PT-Gland.

k17Dp = phi28_k17D*k17D/piC0*H20_17D_minus - H28_17D;
% constante de velocidad de degradacion (apoptosis) de los OB
k17aD = (k17D*A0(17) + k17Dp*phik17D*A0(29) - k17Dp*phik17D*A0(17)) /
A0(29);
k22S = k22D*A0(22)*(A(17)/A0(17))^gamma17_22 *
(alpha7_22*(A(7)/V_vasc))/(delta7_22*(A(17)/A0(17))^gamma17_22+A(7)/V_vasc);
k23S =
k23D*A0(23)*(A(16)/A0(16))*(A(7)/V_vasc+delta7_23*A(16)/A0(16))/(2*A(7)/V_vas
c);

J1_4 = H1_4*(A(2)/0.5)*A(1)/(A(1)+delta2_1)+k1_4*A(1);
% flujo de Ca del intestino al ECC (activo saturable y paracelular pasivo no-
saturable)
J12_4 = k4_12*(1-phi12_4) +
A0(12)*phi12_4*H18_12_4*((A(24)/A0(24))/(A(18)/A0(18)))^gamma24_12_4;
J4_12 = k4_12*(A(4)/A0(4))*((1-phi4_12) + phi4_12*A(31));
J4_u = (2-H6_4)*(0.6*0.5*GFR*A(4)/V_vasc - H4_u*H7_4_u);
% 0.6 Fraccion libre de calcio. 50% del calcio filtrado se reabsorbe
independientemente del PTH
if J4_u < 0
% H(4-u)-delta Ca reabsorbido dependiente del PTH
J4_u = 0;
end

```

```

J14_5 = 0.464*J12_4; % 0.464 proporcion entre P / Ca en la
hydroxyapatite
J5_14 = 0.464*J4_12; % Flujo equimolar al del calcio
J5_u = 0.88*GFR*(A(5)/V_vasc-phi5_u);
    if J5_u<0
        J5_u = 0;
    end
J3_5 = k3_5*A(3);
J5_8 = k5_8*A(5)/V_vasc;
J8_5 = k8_5*A(8);

Ca_oral_absorbido = D1b.*H2_1;
% biodisponibilidad del Ca administrado influenciado por el calcitriol.
Ca_al_plasma = J1_4;
Ca_intestinal_in = H6_2_plus*(1-A(2));
Ca_intestinal_out = H6_2_minus*A(2);
PO4_oral_absorbido = D3*F3;
PO4_al_plasma = J3_5;
Ca_de_huesos_a_ECC = J12_4;
Ca_de_ECC_a_huesos = J4_12;
Ca_desde_intestinos = J1_4;
Ca_filtrado = J4_u;
PO4_de_huesos_a_ECC = J14_5;
PO4_de_ECC_a_huesos = J5_14;
PO4_desde_intestinos = J3_5;
PO4_filtrado = J5_u;
% Flujo de calcio expulsado del organismo
PO4_de_Ecc_a_celulas = J5_8;
PO4_desde_celulas_a_ECC = J8_5;
Calcitriol_producido = A(9);
% proporcional a la cantidad de 1-alpha-OH
Calcitriol_degradado = k6D*A(6);
% proceso de degradacion de primer orden
PTH_segregado = H4_10_7_minus*(A(10)/0.5)*A(11);
% PTH segregado en el ECC de forma continua dependiente del estado de la PT-
Gland.
PTH_degradado = k7D*A(7);
% proceso de degradacion de primer orden
Hydroxylase_producido = k9S*H7_9*H5_9_minus;
Hydroxylase_degradado = k9D*A(9);
% proceso de degradacion de primer orden
PTH_disponible_en_glandula = (1-A(10))*alpha10*(0.85*T6_4_minus+0.15);
PTH_degradado_en_glandula = A(10)*alpha10*(0.85*T6_4_plus+0.15);
Aumento_capacidad_max_PTH = k11*H6_11_minus;
% incremento de la capacidad de secrecion de PTH para una PT-Gland con
hiperplasia debido a hiperfosfatemia.
Disminucion_capacidad_max_PTH = k11*A(11);
% termino para la recuperacion del tamaño de la PT-Gland y de su tasa de
produccion de PTH si la hiperfosfatemia cesa.
Ca_desde_no_inmediato = k13_12*A(13);
Ca_hacia_no_inmediato = k12_13*A(12);
PO4_desde_no_inmediato = k14_15*A(14);
PO4_hacia_no_inmediato = k15_14*A(15);
Preosteoblastos_producidos = k17D*A0(17)/piC0*H20_16_plus;
Preosteoblastos_degradados =
k17D*A0(17)*piC0/(A0(16)*H20_17_plus)*A(16);
OBfast_fraction =
k17D*A0(17)*piC0*A(16)/(A0(16)*H20_17_plus)*phi17a*(k17aD/k17Dp);
OBfast_degradation = k17aD*A(29);
OBslow_fraction =
k17D*A0(17)*piC0*A(16)/(A0(16)*H20_17_plus)*(1-phi17a)*phik17D;
OBslow_degradation = k17Dp*phik17D*A(30);
Osteoclastos_producidos = k18D*A0(18)*piC0*H24_18S_plus;
Osteoclastos_degradados = k18D*H20_18D_plus*H22_18D_minus*A(18);
    
```

```

    TGFB_producido          = k19_20*A0(19)*(A(17)/A0(17))^gamma17_19S;
    TGFB_activado           =
k19_20*A(19)*(A(19)/A0(19))^gamma19_20*(A(18)/A0(18))^gamma18_19_20;
    TGFB_degradado         = 1000*k19_20*A(20);
    RANK_producido          = k21S*A(20)^gamma20_21;
    RANK_degradado          = k21D*A(21);
    RANKL_producido         = k22S;
    RANKL_degradado         = k22D*A(22);
%   RANKL_administrado     = c_RANKL*escalon(t-t0_RANKL) +
RANKL_adm(t)*A(35);
%   RANKL_administrado     = 6000*RANKL_adm(t);
    OPG_producido          = k23S;
    OPG_degradado          = k23D*A(23);
    RANK_RANKL_asociado     = k21_24*A(21)*A(22);
    RANK_RANKL_disociado    = k24_21*A(24);
    OPG_RANKL_asociado      = k21_24*A(23)*A(22);
    OPG_RANKL_disociado     = k24_21*A(25);
    RunX2_producido         = k26S;
    RunX2_degradado         = H7_26D_plus*A(26);
    CREB_producido          = k27S*H7_27S_plus;
    CREB_degradado          = k27D*A(27);
    Bcl2_producido          = k28D*A(26)*A(27);
    Bcl2_degradado          = k28D*A(28);
    Hap_aumento             = k31D*(A(17)/A0(17));
    Hap_disminucion          = k31D*A(31);
    BMD_aumento             = k32S*(A(17)/A0(17))^gamma17_32;
    BMD_disminucion         = k32D*(A(18)/A0(18))^gamma18_32*A(32);

    Teri_hacia_ECC          = 62.2/94.4*A(33); % first order rate from
tpar subq dosing into plasma
    Teri_degradado          = 10.4*A(34);
    Teri_desde_SC           = Teri_hacia_ECC;

    dAdt=zeros(length(A),1);
%   intestinos
    dAdt(1,1) = Ca_oral_absorbido - Ca_al_plasma;
    dAdt(2,1) = Ca_intestinal_in - Ca_intestinal_out;
    dAdt(3,1) = PO4_oral_absorbido - PO4_al_plasma;
%   liquido extracelular
    dAdt(4,1) = Ca_de_huesos_a_ECC - Ca_de_ECC_a_huesos +
Ca_desde_intestinos - Ca_filtrado;
    dAdt(5,1) = PO4_de_huesos_a_ECC - PO4_de_ECC_a_huesos +
PO4_desde_intestinos - PO4_filtrado + PO4_desde_celulas_a_ECC -
PO4_de_Ecc_a_celulas;
    dAdt(6,1) = Calcitriol_producido - Calcitriol_degradado;
    dAdt(7,1) = PTH_segregado - PTH_degradado + Teri_desde_SC;
%   liquido intracelular
    dAdt(8,1) = PO4_de_Ecc_a_celulas - PO4_desde_celulas_a_ECC;
%   rinholes
    dAdt(9,1) = Hydroxylase_producido - Hydroxylase_degradado;
%   glandula paratiroidea
    dAdt(10,1) = PTH_disponible_en_glandula -
PTH_degradado_en_glandula;
    dAdt(11,1) = Aumento_capacidad_max_PTH -
Disminucion_capacidad_max_PTH;
%   hueso
    dAdt(12,1) = Ca_de_ECC_a_huesos - Ca_de_huesos_a_ECC +
Ca_desde_no_inmediato - Ca_hacia_no_inmediato;
    dAdt(13,1) = Ca_hacia_no_inmediato - Ca_desde_no_inmediato;
%   dAdt(14,1) = PO4_de_ECC_a_huesos - PO4_de_huesos_a_ECC +
PO4_desde_no_inmediato - PO4_hacia_no_inmediato;
%   dAdt(15,1) = PO4_hacia_no_inmediato - PO4_desde_no_inmediato;
    dAdt(16,1) = Preosteoblastos_producidos -

```

```

Preosteoblastos_degradados;
    dAdt(29,1) = OBfast_fraction - OBfast_degradation;
    dAdt(30,1) = OBSlow_fraction - OBSlow_degradation;
%    dAdt(17,1) = dAdt(29,1) + dAdt(30,1);
    dAdt(18,1) = Osteoclastos_producidos - Osteoclastos_degradados;
    dAdt(19,1) = TGFB_producido - TGFB_activado;
    dAdt(20,1) = TGFB_activado - TGFB_degradado;
    dAdt(21,1) = RANK_producido - RANK_degradado -
RANK_RANKL_asociado + RANK_RANKL_disociado;
    if c_RANKL == 0 % Para introducir RANKL en caso de no osteoporosis,
porque si hay osteoporosis sigue la ecuacion del principio
        dAdt(22,1) = RANKL_producido - RANKL_degradado -
RANK_RANKL_asociado + RANK_RANKL_disociado - OPG_RANKL_asociado +
OPG_RANKL_disociado ;
    end % Para usar RANKL_adm comentar el if y anhadir
RANKL_adm a la ecuacion
    dAdt(23,1) = OPG_producido - OPG_degradado - OPG_RANKL_asociado
+ OPG_RANKL_disociado;
    dAdt(24,1) = RANK_RANKL_asociado - RANK_RANKL_disociado;
    dAdt(25,1) = OPG_RANKL_asociado - OPG_RANKL_disociado;
% componentes intracelulares del osteoblasto
    dAdt(26,1) = RunX2_producido - RunX2_degradado;
    dAdt(27,1) = CREB_producido - CREB_degradado;
    dAdt(28,1) = Bcl2_producido - Bcl2_degradado;
% Hidroxiapatita
    dAdt(31,1) = Hap_aumento - Hap_disminucion;
% BMD de la espina lumbar
    dAdt(32,1) = BMD_aumento - BMD_disminucion;
% dosis PTH 1-34 administrada a traves de Teriparatide
    dAdt(33,1) = - Teri_hacia_ECC; % Compartimento
subcutaneo
    dAdt(34,1) = Teri_desde_SC - Teri_degradado; % Compartimento
en ECC (pmol)
% A33 Teriparatida subcutanea
% A34 Teriparatida en ECC (pmol)
end

```

A.6 Función hiperbólica H

```

function [ Hx ] = Hx( x, alpha, delta, gamma )
%Hx Parametrized classical sigmoidal Emax.
% H represents the hyperbolic term.
% x indicates the stimulus variable.
% gamma is a sigmoidicity term influencing the steepness of response.
% alpha is the maximum anticipated response.
% ro is the minimum anticipated response.
% delta is the value o x that produces the half-maximal response.

Hx = alpha.*x.^gamma./(delta.^gamma+x.^gamma);

end

```

A.7 Función hiperbólica H+

```

function [ Hx_plus ] = Hx_plus( x, ro, alpha, delta, gamma )
%Hx_plus
% H represents the hyperbolic term, where the plus indicates a increase
% from steady-state.
% x indicates the stimulus variable.
% gamma is a sigmoidicity term influencing the steepness of response
% alpha is the maximum anticipated response

```

```
% ro is the minimum anticipated response
% delta is the value o x that produces the half-maximal response

Hx_plus = ro + (alpha-ro).*x.^gamma./(delta.^gamma+x.^gamma);

end
```

A.8 Función hiperbólica H^-

```
function [ Hx_minus ] = Hx_minus( x, ro, alpha, delta, gamma )
%Hx_minus
% H represents the hyperbolic term, where the minus indicates a decrease
% from steady-state.
% x indicates the stimulus variable.
% gamma is a sigmoidicity term influencing the steepness of response
% alpha is the maximum anticipated response
% ro is the minimum anticipated response
% delta is the value o x that produces the half-maximal response

Hx_minus = alpha - (alpha-ro).*x.^gamma./(delta.^gamma+x.^gamma);

end
```

A.9 Función α_x

```
function [ alpha ] = AlphaHx( x, H, delta, gamma )
%ALPHA Despeja el parametro alpha de la funcion sigmoide Hx
% Detailed explanation goes here

alpha = H*(1+(delta/x)^gamma);

end
```

A.10 Función δ_x

```
function [ delta ] = DeltaHx( x, H, alpha, gamma )
%DELTA Despeja el parametro delta de la funcion sigmoide Hx
% Cada variable corresponde a su homonima en el modelo Peterson-Riggs

delta = x*(alpha/H - 1)^(1/gamma);

end
```

A.11 Función δ_x^-

```
function [ delta ] = DeltaHx_minus( x, H, alpha, ro, gamma )
%DELTA Despeja el parametro delta de la funcion sigmoide Hx-
% Cada variable corresponde a su homonima en el modelo Peterson-Riggs

delta = x*((alpha-ro)/(alpha-H) - 1)^(1/gamma);

end
```


A.12 Función δ_x^+

```
function [ delta ] = DeltaHx_plus( x, H, alpha, ro, gamma )
%DELTA Despeja el parametro delta de la funcion sigmoide Hx+
% Cada variable corresponde a su homonima en el modelo Peterson-Rigss

    delta = x*((alpha-ro)/(H-ro) - 1)^(1/gamma);

end
```

A.13 CalculaTiempos

```
function [ td ] = CalculaTiempos( n,t0,ts )
% Funcion que calcula los dias en los que se administra cada dosis
% de un tratamiento. Devuelve vector con las horas de administracion dosis.
%
% Se toma el primer dia y se le va sumando el numero de la dosis
% correspondiente multiplicado por los dias que han de pasar entre dosis
%
% Variables:
% n      numero de dosis
% t0 [h] primer dua en que se aplica la dosis
% ts [h] separacion entre las dosis

    td = [];
    for i = 1:n
        td = [td; t0+ts*(i-1)];
    end
end
```

A.14 Función D1(t)

```
function [ D1 ] = D1_t( t,t0,c )
%D1_t Escalon de amplitud c en punto t0
% Crea una funcion escalon en el punto t0 con amplitud c y valor inicial
% de la funcion 1 (es decir y=1 inicialmente)
%
% Entradas
% t: vector de tiempo (puntos que se quieren obtener)
% t0: instante o pto en el que se produce el escalon
% c: amplitud del escalon
%
% Salida
% D1: valor de la funcion en cada punto

    D1 = 1+c*escalon(t-t0);

end
```

A.15 Función escalón

```
function [ Y ] = escalon ( X )
%ESCALON crea una funcion escalon (casi igual que heaviside)
% Variable de salida toma valor 0 mientras la entrada sea inferior a 0 y
% toma valor 1 en otro caso

    Y = zeros(size(X));
    Y(X >= 0) = 1;
```

```
end
```

A.16 Función osteoporosis

```
function [ RANKL ] = RANKL_ost( t,t0 )
%RANKLOST Funcion que calcula la cantidad de RANKL con osteoporosis
% Detailed explanation goes here
RANKL = 65^2./(65^2+((t-t0)/240).^2).* escalon(t-t0);
end
```

A.17 Dibuja gráficas

```
% GRAFICAS
% ----- %

tiempo0 = '[meses]';
tiempo = t1./24/30; % transforma las horas en dias o meses
t=(t(1:end-1)./24/30)';
% A0
CondIni0(:,1) = CondIni(:,1);
for i=1:length(CondIni0)
    for j = 1: length(t1)
        A2(j,i)=CondIni0(i); % Por columnas repetimos el valor inicial de cada
variable para
    end % representar la linea de base (baseline)
end

% A1
figure(1);
p = plot(t,A(:,1),'k',tiempo,A2(:,1),'b',tiempo,A1(:,1),'g',t,A3(:,1),'--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion del Ca biodisponible', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Ca [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler','Condicion inicial','ode23s','Metodo
Trapezoidal','Location','East')

% A2
figure(2);
p = plot(t,A(:,2),'k',tiempo,A2(:,2),'b',tiempo,A1(:,2),'g',t,A3(:,2),'--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de los transportadores de Ca activos ', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de transportadores', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler','Condicion inicial','ode23s','Metodo
Trapezoidal','Location','East')

% A3
figure(3);
p = plot(t,A(:,3),'k',tiempo,A2(:,3),'b',tiempo,A1(:,3),'g',t,A3(:,3),'--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
```

```

p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la cantidad de PO_{4} en el intestino', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('PO_{4} [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo
Trapezoidal', 'Location', 'East')

% A4
figure(4);
p =
plot(t,A(:,4)/V_vasc, 'k', tiempo, A2(:,4)/V_vasc, 'b', tiempo, A1(:,4)/V_vasc, 'g',
t, A3(:,4)/V_vasc, '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de Ca en el ECC', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Ca [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo
Trapezoidal', 'Location', 'East')

% A5
figure(5);
p =
plot(t,A(:,5)/V_vasc, 'k', tiempo, A2(:,5)/V_vasc, 'b', tiempo, A1(:,5)/V_vasc, 'g',
t, A3(:,5)/V_vasc, '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de PO_{4} en el ECC', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('PO_{4} [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo
Trapezoidal', 'Location', 'East')

% A6
figure(6);
p =
plot(t,A(:,6)/V_vasc, 'k', tiempo, A2(:,6)/V_vasc, 'b', tiempo, A1(:,6)/V_vasc, 'g',
t, A3(:,6)/V_vasc, '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracin de Calcitriol en el ECC', 'FontSize',
12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de Calcitriol [pmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo
Trapezoidal', 'Location', 'East')

% A7
figure(7);
p =
plot(t,A(:,7)/V_vasc, 'k', tiempo, A2(:,7)/V_vasc, 'b', tiempo, A1(:,7)/V_vasc, 'g',
t, A3(:,7)/V_vasc, '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de PTH en el ECC', 'FontSize', 12);

```

```

xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de PTH [pmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo
Trapezoidal', 'Location', 'East')

% A8
figure(8);
p = plot(t, A(:, 8), 'k', tiempo, A2(:, 8), 'b', tiempo, A1(:, 8), 'g', t, A3(:, 8), '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la cantidad de PO4 intracelular ', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('PO4 intracelular [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo
Trapezoidal', 'Location', 'East')

% A9
figure(9);
p = plot(t, A(:, 9), 'k', tiempo, A2(:, 9), 'b', tiempo, A1(:, 9), 'g', t, A3(:, 9), '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la cantidad de 1-alpha-hydroxylasa renal ', 'FontSize',
12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('1-alpha-hydroxylasa [mmol/h]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo
Trapezoidal', 'Location', 'East')

% A10
figure(10);
p = plot(t, A(:, 10), 'k', tiempo, A2(:, 10), 'b', tiempo, A1(:, 10), 'g', t, A3(:, 10), '--
r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de PTH en glandula PT', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de PTH [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo
Trapezoidal', 'Location', 'East')

% A11
figure(11);
p = plot(t, A(:, 11), 'k', tiempo, A2(:, 11), 'b', tiempo, A1(:, 11), 'g', t, A3(:, 11), '--
r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la capacidad maxima de la glandula PT', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Capacidad maxima PTH [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo
Trapezoidal', 'Location', 'NorthWest')

% A12
figure(12);
p = plot(t, A(:, 12), 'k', tiempo, A2(:, 12), 'b', tiempo, A1(:, 12), 'g', t, A3(:, 12), '--

```

```

r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion del Ca oseo inmediatamente intercambiable', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de Ca [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo
Trapezoidal', 'Location', 'East')

% A13
figure(13);
p = plot(t,A(:,13), 'k', tiempo, A2(:,13), 'b', tiempo, A1(:,13), 'g', t, A3(:,13), '--
r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion del Ca oseo no inmediatamente intercambiable', 'FontSize',
12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de Ca [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal')

% A14
figure(14);
p = plot(t,A(:,14), 'k', tiempo, A2(:,14), 'b', tiempo, A1(:,14), 'g', t, A3(:,14), '--
r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de PO4 oseo IC', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de PO4 [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal')

% A15
figure(15);
p = plot(t,A(:,15), 'k', tiempo, A2(:,15), 'b', tiempo, A1(:,15), 'g', t, A3(:,15), '--
r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion del PO4 oseo no-IC', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de PO4 [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal')

% A16
figure(16);
p = plot(t, ((A(:,16)-A0(16))/A0(16))*100, 'k', tiempo, ((A1(:,16)-
A0(16))/A0(16))*100, 'g', t, ((A3(:,16)-A0(16))/A0(16))*100, '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(2).LineWidth = 2;
p(3).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
% plot(t,A(:,16), 'k-', t, A2(:,16), 'r', 'LineWidth', 2);
title('Evolucion de la poblacion de OBp', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Niveles de OBp en %', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal')

```



```

% A17
figure(17);
A(:,17)=A(:,29)+A(:,30);
A1(:,17)=A1(:,29)+A1(:,30);
A3(:,17)=A3(:,29)+A3(:,30);
p = plot(t,((A(:,17)-A0(17))/A0(17))*100,'k',tiempo,((A1(:,17)-
A0(17))/A0(17))*100,'g',t,((A3(:,17)-A0(17))/A0(17))*100,'--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(2).LineWidth = 2;
p(3).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
% plot(t,A(:,17),'k-',t,A2(:,17),'r','LineWidth',2);
title('Evolucion de la poblacion de OBa', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Niveles de OBa en %', 'FontSize', 12);
% plot(tiempo,(A1(:,17)-A0(17))/A0(17),'b')
legend('Metodo Euler','ode23s','Metodo Trapezoidal','Location','East')

% A18
figure(18);
p = plot(t,((A(:,18)-A0(18))/A0(18))*100,'k',tiempo,((A1(:,18)-
A0(18))/A0(18))*100,'g',t,((A3(:,18)-A0(18))/A0(18))*100,'--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(2).LineWidth = 2;
p(3).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
% plot(t,A(:,18),'k-',t,A2(:,18),'r','LineWidth',2);
title('Evolucion de la poblacion de OCa', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Niveles de OCa en %', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler','ode23s','Metodo Trapezoidal','Location','East')

% A19
figure(19);
p = plot(t,A(:,19),'k',tiempo,A2(:,19),'b',tiempo,A1(:,19),'g',t,A3(:,19),'--
r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de TGF-\beta latente', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('TGF-\beta latente [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler','Condicion inicial','ode23s','Metodo Trapezoidal')

% A20
figure(20);
p = plot(t,A(:,20),'k',tiempo,A2(:,20),'b',tiempo,A1(:,20),'g',t,A3(:,20),'--
r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de TGF-\beta activo', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('TGF-\beta activo [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler','Condicion inicial','ode23s','Metodo Trapezoidal')

% A21
figure(21);
p = plot(t,A(:,21),'k',tiempo,A2(:,21),'b',tiempo,A1(:,21),'g',t,A3(:,21),'--
r');

```

```

p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de RANK', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de RANK [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal')

% A22
figure(22);
p = plot(t,A(:,22), 'k', tiempo, A2(:,22), 'b', tiempo, A1(:,22), 'g', t, A3(:,22), '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de RANKL', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de RANKL [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal')

% A23
figure(23);
p = plot(t,A(:,23), 'k', tiempo, A2(:,23), 'b', t, A3(:,23), '--r', tiempo, A1(:,23), 'g');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de OPG', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de OPG [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'Metodo Trapezoidal', 'ode23s')

% A24
figure(24);
p = plot(t,A(:,24), 'k', tiempo, A2(:,24), 'b', tiempo, A1(:,24), 'g', t, A3(:,24), '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion del compuesto RANK-RANKL', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de RANK-RANKL [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal', 'Location', 'East')

% A25
figure(25);
p = plot(t,A(:,25), 'k', tiempo, A2(:,25), 'b', tiempo, A1(:,25), 'g', t, A3(:,25), '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion del compuesto OPG-RANKL', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de OPG-RANKL [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'Condicion inicial', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal')

% A26

```

```

figure(26);
p = plot(t,A(:,26),'k',tiempo,A2(:,26),'b',tiempo,A1(:,26),'g',t,A3(:,26),'--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de Runx2', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de Runx2 [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler','Condicion inicial','ode23s','Metodo Trapezoidal')

% A27
figure(27);
p = plot(t,A(:,27),'k',tiempo,A2(:,27),'b',tiempo,A1(:,27),'g',t,A3(:,27),'--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de CREB', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de CREB [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler','Condicion inicial','ode23s','Metodo Trapezoidal','Location','East')

% A28
figure(28);
p = plot(t,A(:,28),'k',tiempo,A2(:,28),'b',tiempo,A1(:,28),'g',t,A3(:,28),'--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(3).LineWidth = 2;
p(4).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de Bcl-2', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de Bcl-2 [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler','Condicion inicial','ode23s','Metodo Trapezoidal')

% A29
figure(29);
p = plot(t,(A(:,29)-CondIni0(29))/CondIni0(29)*100,'k',tiempo,(A1(:,29)-CondIni0(29))/CondIni0(29)*100,'g',t,(A3(:,29)-CondIni0(29))/CondIni0(29)*100,'--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(2).LineWidth = 2;
p(3).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la concentracion de OB de eliminacion rapida', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de OB rapidos en %', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler','ode23s','Metodo Trapezoidal')

% A30
figure(30);
p = plot(t,(A(:,30)-CondIni0(30))/CondIni0(30)*100,'k',tiempo,(A1(:,30)-CondIni0(30))/CondIni0(30)*100,'g',t,(A3(:,30)-CondIni0(30))/CondIni0(30)*100,'--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(2).LineWidth = 2;
p(3).LineWidth = 2;
grid on; grid minor

```

```

title('Evolucion de la concentracion de OB de eliminacion lenta', 'FontSize',
12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de OB lentos en %', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal', 'Location', 'NorthWest')

% A31
figure(31);
p = plot(t, (A(:,31)-CondIni(31))/CondIni(31)*100, 'k', tiempo, (A1(:,31)-
CondIni(31))/CondIni(31)*100, 'g', t, (A3(:,31)-CondIni(31))/CondIni(31)*100, '--
r');
p(1).LineWidth = 4;
p(2).LineWidth = 2;
p(3).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la Hidroxiapatita (g)', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Hap en %', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal')

% A32
figure(32);
p = plot(t, (A(:,32)-CondIni(32))/CondIni(32)*100, 'k', tiempo, (A1(:,32)-
CondIni(32))/CondIni(32)*100, 'g', t, (A3(:,32)-CondIni(32))/CondIni(32)*100, '--
r');
p(1).LineWidth = 4;
p(2).LineWidth = 2;
p(3).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Tiempo evolution of BMD', 'FontSize', 12);
title('Evolucion de la BMD (g/cm^2)');
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('BMD en %', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal')

% A33
figure(33);
p = plot(t, A(:,33), 'k', tiempo, A1(:,33), 'g', t, A3(:,33), '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(2).LineWidth = 2;
p(3).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de Teriparatida subcutanea', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de PTH 1-34 [pmol]', 'FontSize', 12);
legend('PTH 1-34 [pmol]')
legend('Metodo Euler', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal')

% A34
figure(34);
p = plot(t, A(:,34), 'k', tiempo, A1(:,34), 'g', t, A3(:,34), '--r');
p(1).LineWidth = 4;
p(2).LineWidth = 2;
p(3).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de Teriparatida vascular', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de PTH 1-34 [pmol]', 'FontSize', 12);
legend('Metodo Euler', 'ode23s', 'Metodo Trapezoidal')

```

A.18. Guarda gráficas

```

%% Guardar figuras actuales
for f=1:34

    figure(f)

    set(gcf, 'Units', 'points'); % Posicion y Tamanho de la caja
    pos = get(gcf, 'Position'); % Fijar tamanho
    pos(3) = 420;
    pos(4) = 315;
    set(gcf, 'Position', pos)

    set(gca, 'Units', 'points'); % Posicion y Tamanho de los elementos
    pos = get(gca, 'Position'); % Fijar tamanho
    pos(3) = 325.5;
    pos(4) = 256.725;
    set(gca, 'Position', pos)

    set(gca,...
        'Units','normalized',...
        'FontUnits','points',...
        'FontWeight','normal',...
        'FontSize',11,...
        'FontName','Times New Roman')
    set(gcf,'PaperPositionMode','auto')
    filename = sprintf('Figura%02d.jpeg', f);
    print(figure(f), '-djpeg', filename);
end

```


ANEXO B: MODELOS DE HOMEOSTASIS

B.1 Programa principal

```
%% HOMEOSTASIS DEL CALCIO

clear variables;
close all;
clc;

%% Condiciones

% Tiempo de retraso de la mineralizacion
Tlag = 10;           % [d] dias que tarda en empezar la mineralizacion del
osteoides
lag = Tlag*24;       % [h] cambio del tiempo de retraso en horas

% Tiempo de mineralizacion primaria
Tprim = 5;           % [d] dias que dura la fase de mineralizacion primaria
prim = Tprim*24;     % [h] cambio del tiempo de mineralizacion primaria en
horas

% Cambio en la ingesta de calcio
c_D1 = -0.5;         % Aumento respecto a la ingesta normal. 0 si no hay
cambios. 1 si aumenta un 100%. D1 = 24.055 mmol/dia
t0_D1 = 24*30;       % [h] tiempo en que se realiza el cambio

% Cambio en la expresion de RANKL (Osteoporosis)
c_RANKL = 0;         % Aumento respecto a la expresion normal. 0 si no hay
cambios. 1 si aumenta un 100%. RANKL = 0.4 unid. relativas
t0_RANKL = 1*30;    % [h] tiempo en que se realiza el cambio

% Dosis de Teriparatida
n_dTeri = 0;         % numero de dosis. Igualar a 0 si no hay dosis
t0_dTeri = 24*30;    % [h] primer dia en que se aplica la dosis expresado en
horas (min 24 h)
ts_dTeri = 24;       % [h] separacion entre las dosis
dTeri = 20;          % [microgramos/d] dosis

Annos = 1;           % periodo de tiempo total de simulacion en anhos
tf = 24*30*12*Annos; % cambio del periodo de tiempo de integracion a horas
(H/D/M/A)

%% Modelo 1

%Inicializacion
% Parametros independientes del modelo
ParametrosIndependientes

% Vector de condiciones iniciales
A0 = [];
CondicionesIniciales

% Parametros dependientes del modelo
ParametrosDependientes

%% Simulacion del sistema
```

```

tstart = 0; % tiempo inicial de integracion
A = [];
CondIni = [A0;0;0;0];
Esp = [ t0_D1;c_D1; ...
        t0_RANKL;c_RANKL; ...
        ];

% Simulacion mediante el metodo de Euler (explicito)
tic
At=1/4;
A(1,:)=CondIni;
if n_dTeri ~=0 % con tto. con teriparatida [separado en 3 periodos para
mayor velocidad de computacion]
    flag=1;
    t_dTeri = CalculaTiempos(n_dTeri+1,t0_dTeri,ts_dTeri); % anhad una dosis
mas para el seguimiento de la ultima dosis de tptd
    nsteps1=(t_dTeri(1)-At)/At; % Tiempo anterior a la administracion (paso
mas largo)
    t=[0:At:t_dTeri(1)-At];
    for i=1:nsteps1-1
        A(i+1,:)=A(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A(i,:)','A0,Esp)'.*At;
        for j=1:length(CondIni)
            if A(i+1,j) <= A(1,j)*0.05 % limite inferior del 5% para las
variables
                A(i+1,j)=A(1,j)*0.05;
            end
        end
        if flag<=length(t_dTeri) && t(i)==t_dTeri(flag)
            A(i+1,33) = A(i+1,33)+dTeri*1E6/4117.8;
            flag=flag+1;
        end
    end
    At=1/10; % paso de integracion durante el periodo con teriparatida
menor
    nsteps2=(t_dTeri(end)-(t_dTeri(1)-At))/At; % Tiempo de administracion
(paso corto)
    t=[t,t_dTeri(1):At:t_dTeri(end)];
    for i=nsteps1:(nsteps1+nsteps2)-1
        A(i+1,:)=A(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A(i,:)','A0,Esp)'.*At;
        for j=1:length(CondIni)
            if A(i+1,j) <= A(1,j)*0.05
                A(i+1,j)=A(1,j)*0.05;
            end
        end
        if flag<=length(t_dTeri) && t(i)==t_dTeri(flag)
            A(i+1,33) = A(i+1,33)+dTeri*1E6/4117.8;
            flag=flag+1;
        end
    end
    At=1/4;
    nsteps3=(tf-t_dTeri(end))/At; % Tiempo posterior a administracion (paso
mas largo)
    t=[t,t_dTeri(end)+At:At:tf];
    for i=nsteps2+nsteps1:nsteps1+nsteps2+nsteps3-1
        A(i+1,:)=A(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A(i,:)','A0,Esp)'.*At;
        for j=1:length(CondIni)
            if A(i+1,j) <= A(1,j)*0.05
                A(i+1,j)=A(1,j)*0.05;
            end
        end
    end
else % caso sin teriparatida
    nsteps=tf/At;
    t=[0:At:tf];

```

```

        for i=1:nsteps-1
            A(i+1,:)=A(i,:)+DinamicaModelo1(t(i),A(i,:)',A0,Esp)'.*At;
            for j=1:length(CondIni)
                if A(i+1,j) <= A(1,j)*0.05 % limite inferior del 5% para las
variables
                    A(i+1,j)=A(1,j)*0.05;
                end
            end
        end
    end
    if c_RANKL > 0 % RANKL en caso de Osteoporosis
        A(:,22) = A0(22)+A0(22)*c_RANKL .* RANKL_ost(t(1:end-1),t0_RANKL);
    end
    telapsed=toc

%% Modelo 2

% Parametros independientes del modelo
ParametrosIndependientes2

% Vector de condiciones iniciales
A0 = [];
CondicionesIniciales

% Parametros dependientes del modelo
ParametrosDependientes2

% Inicializacion A13b
A0(35,1) = (1/2)*A13bsat0; % se computa fuera de CondicionesIniciales por
dependen de un
                        % parametro dependiente

%% Simulacion del sistema

t2 = [];
A2 = [];

% Simulacion mediante el metodo de Euler (explicito)
tic
At2=1/4; % Paso de integraci0n
Esp2 = [ t0_D1;c_D1;...
        t0_RANKL;c_RANKL];

        Acumulacion=zeros(tf/At,1);

% Inicializacion
A2(1,:)=A0;
C0=(lag+prim)/At2+1; % N0 de compartimentos inicial de la pila (se anhad 1
por los indices)
v13b=k13b*At2*ones(C0,1); % Pila de volúmenes iniciales
A13bsat=A13bsat0;
Compartimentos=prim/At2; % Compartimentos que componen la pila de Ca en
osteoide
A13b=zeros(Compartimentos+(tf/At2),1);
for i=1:Compartimentos % Inicializacion de la pila de Ca en osteoide
    A13b(i)=(A13bsat0/Compartimentos)*((i-Compartimentos)/(1-
Compartimentos));
end

if n_dTeri ~=0 % con tto. con teriparatida [separado en 3 periodos para
velocidad de computacion]

```

```

    flag2=1;
    t_dTeri = CalculaTiempos(n_dTeri+1,t0_dTeri,ts_dTeri); % anhad una dosis
mas para el seguimiento de la ultima dosis de tptd
    nsteps1=(t_dTeri(1)-At2)/At2; % Tiempo anterior a la administracion (paso
mas largo)
    t2=[0:At2:t_dTeri(1)-At2];
    for i=1:nsteps1-1

A2(i+1,:)=A2(i,:)+DinamicaModelo2(t2(i),A2(i,:)','A0,Esp2,v13bi)'.*At2;
        for j=1:length(CondIni)
            if A2(i+1,j) <= A2(1,j)*0.05 % limite inferior del 5% para las
variables
                A2(i+1,j)=A2(1,j)*0.05;
            end
        end
        if flag2<=length(t_dTeri) && t2(i)==t_dTeri(flag2)
            A2(i+1,33) = A2(i+1,33)+dTeri*1E6/4117.8;
            flag2=flag2+1;
        end
        end
        At2=1/10; % paso de integracion durante el periodo con teriparatida
menor
        nsteps2=(t_dTeri(end)-(t_dTeri(1)-At2))/At2; % Tiempo de administracion
(paso corto)
        t2=[t2,t_dTeri(1):At2:t_dTeri(end)];
        for i=nsteps1:(nsteps1+nsteps2)-1

A2(i+1,:)=A2(i,:)+DinamicaModelo2(t2(i),A2(i,:)','A0,Esp2,v13bi)'.*At2;
            for j=1:length(CondIni)
                if A2(i+1,j) <= A2(1,j)*0.05
                    A2(i+1,j)=A2(1,j)*0.05;
                end
            end
            if flag2<=length(t_dTeri) && t2(i)==t_dTeri(flag2)
                A2(i+1,33) = A2(i+1,33)+dTeri*1E6/4117.8;
                flag2=flag2+1;
            end
            end
            At2=1/4;
            nsteps3=(tf-t_dTeri(end))/At2; % Tiempo posterior a administracion (paso
mas largo)
            t2=[t2,t_dTeri(end)+At2:At2:tf];
            for i=nsteps2+nsteps1:nsteps1+nsteps2+nsteps3-1

A2(i+1,:)=A2(i,:)+DinamicaModelo2(t2(i),A2(i,:)','A0,Esp2,v13bi)'.*At2;
                for j=1:length(CondIni)
                    if A2(i+1,j) <= A2(1,j)*0.05
                        A2(i+1,j)=A2(1,j)*0.05;
                    end
                end
            end
        else % caso sin teriparatida
            nsteps=tf/At2;
            t2=[0:At2:tf];
            si=(prim+lag)/At2; % starting index para seleccionar los compartimentos
de v13b correctos
            ei=lag/At2; % ending index
            for i=1:nsteps-1
                v13bi=v13b(end-si:end-ei-1);
                dAdt2=DinamicaModelo2(t2(i),A2(i,:)','A0,Esp2,v13bi,A13bsat)';
                A2(i+1,1:12)=A2(i,1:12)+dAdt2(1:12).*At2; % Variables A13 y A13b se
resuelven diferente
                A2(i+1,14:34)=A2(i,14:34)+dAdt2(14:34).*At2;
                A2(i+1,35)=A2(i,35)+dAdt2(35)*At2-A13b(i);
            end
        end
    end

```

```

A2(i+1,13)=A2(i,13)+dAdt2(13)*At2+A13b(i);
A13b(i+1:Compartimentos+i)=A13b(i+1:Compartimentos+i)+(A2(i,12)*(1-
(A2(i,35)/A13bsat)).*v13bi)*At2;
A2(i+1,17)=A2(i+1,29)+A2(i+1,30);
Acumulacion(i)=sum(A13b(i+1:Compartimentos+i));
%
%   if i<= si
%       A2(i+1,35)=A2(i,35)+dAdt2(35)*At2-A0(35)/si;
%       A2(i+1,13)=A2(i,13)+dAdt2(13)*At2+A0(35)/si;
%   else
%       A2(i+1,35)=A2(i,35)+dAdt2(35)*At2-A2(i-si,35);
%       A2(i+1,13)=A2(i,13)+dAdt2(13)*At2+A2(i-si,35);
%   end
for j=1:length(CondIni)
    if A2(i+1,j) <= A2(1,j)*0.05 % limite inferior del 5% para las
variables
        A2(i+1,j)=A2(1,j)*0.05;
    end
end
A13bsat=(sum(v13bi)*A13bsat0)/sum(v13b(1:Compartimentos));
v13b(end+1)=k13b*At2*A2(i+1,17)/A0(17);
end
end
if c_RANKL > 0 % RANKL en caso de Osteoporosis
    A2(:,22) = A0(22)+A0(22)*c_RANKL .* RANKL_ost(t2(1:end-1),t0_RANKL);
end
telapsed2=toc

```

B.2 Condiciones iniciales

```
%% Condiciones iniciales
```

```

A0(1,1) = 1.58471; % [mmol] % Ca intestino
A0(2,1) = 0.5; % % Ca abs dependiente de
transportadores
A0(3,1) = 0.839; % [mmol] % fosfatos intestino
A0(4,1) = 32.9; % [mmol] % Ca extracelular
A0(5,1) = 16.8; % [mmol] % fosfatos extracelular
A0(6,1) = 1260.0; % [pmol] % Calcitriol extracelular
A0(7,1) = 53.9; % [pmol] % PTH extracelular
A0(8,1) = 3226.0; % [mmol] % fosfatos intracelular
A0(9,1) = A0(6)/10; % [mmol/h] % 1-alpha-hydroxilasa
A0(10,1) = 0.5; % % PTH en glandula PT
A0(11,1) = 1.0; % % capacidad max glandula PT
A0(12,1) = 100.0; % [mmol] % Ca inmediatamente
intercambiable
A0(13,1) = 24900.0; % [mmol] % Ca no inmediatamente
intercambiable
A0(14,1) = 0.0; % [mmol] % fosfatos inmediatamente
intercambiables = Ca
A0(15,1) = 0.0; % [mmol] % fosfatos no inmediatamente
intercambiables
A0(16,1) = 0.00104122; % % preosteoblastos
A0(17,1) = 0.00501324; % % Osteoblastos activos
A0(18,1) = 0.001154; % % Osteoclastos activos
A0(19,1) = 228.142; % % TGF-beta latente
A0(20,1) = A0(19)/1000; % % TGF-beta activo
A0(21,1) = 10.0; % % RANK
A0(22,1) = 0.4; % % RANKL
A0(23,1) = 4.0; % % OPG
A0(24,1) = k21_24*A0(21)*A0(22)/k24_21;% RANK-RANKL
A0(25,1) = k21_24*A0(23)*A0(22)/k24_21;% OPG-RANKL
A0(26,1) = 10.0; % % Runx2
A0(27,1) = 10.0; % % CREB

```



```

A0(28,1) = 100.0;           %           % Bcl-2
A0(29,1) = A0(17)*phi17a;   %           % Fraccion de osteoblastos
rapidos
A0(30,1) = A0(17)*(1-phi17a); % Fraccion de osteoblastos
lentos
A0(31,1) = 1.0;             %           % Hidroxiapatita
A0(32,1) = 1.0;             %           % Densidad mineral osea de la
espina lumbar

```

B.3 Parámetros independientes 2

```

%% Parametros no hiperbolicos.

k1_4 = 0.0495;           % 1/h           constante de velocidad de
absocion pasiva (paracelular) no saturable de Ca en el intestino
k3_5 = 0.365;            % 1/h           constante de velocidad de
absorcion de PO4 en el intestino.(vida media = 1.9h)
k4_12 = 88/24;           % mmol/h       Ca total intercambiado
diariamente entre hueso y plasma - 10% controlado por OB u OC; 90% pasivo
bajo CI
k5_8 = 51.8;             % 1/h
k8_5 = 0.019268;         % 1/h
k6D = 0.1;               % 1/h
k7D = 100/14;            % 1/h           constante de velocidad de
degradacion de primer orden del PTH (5.8 min)
k9D = 0.05;              % 1/h
k9S = 6.3;               % 1/h
k11 = 0.0001604;         % 1/h
k12_13 = 0.00608481;     % 1/h
k17D = 0.000605516;      % 1/h
k18D = 0.7/24;           % 1/h
k19_20 = 0.0000298449;   % 1/h
k21D = 0.00323667;       % 1/h
k21_24 = 0.00000624;     % 1/h
k24_21 = 0.112013;       % 1/h
k22D = 0.00293273;       % 1/h
k23D = 15.8885;          % 1/h
k27D = 0.00279513;       % 1/h
k28D = 0.693;            % 1/h           constante de velocidad de
degradacion de BCL2 (vida media = 1h)
k31D = 1/3.60609;
k32D = 0.000397;

delta2_1 = 0.75;
alpha10 = 0.01;
bT6_4 = 0.03;
deltaT6_4 = 90;          % mM
phi12_4 = 0.107763;
phi4_12 = 0.114376;
phi5_u = 1.142;
phi17a = 0.797629;
phik17D = 0.313186;
phi28_k17D = 1.01;
gamma4_10 = 0.9;
gamma20_21 = 0.151825;
alpha7_22 = 1.30721;
delta7_22 = 1.183;
gamma17_22 = 0.173833;
delta7_23 = 3.85;        % mM
% gamma18_12_4 = 1.697; % deleted
gamma24_12_4 = 0.603754;
gamma17_19S = 0.0111319;

```

```

gamma18_19_20 = 0.593891;
gamma19_20 = 0.919131;
gamma17_32 = 0.0793;
gamma18_32 = 0.14;
piC0 = 0.228142; % Ocupacion del receptor TGF-B

D1 = 24.0554/24;%37.5 % mmol/h Ca oral ingerido diariamente
D3 = 10.5/24; % mmol/h PO4 oral ingerido diarimente
F3 = 0.7; % - Fraccion biodisponible del PO4
diario ingerido
GFR = 100*60/1000; % L/h (Glomerular Filtration Rate)
100mL/min
V_vasc = 14; % L
V_ic = 32.3; % L
V_bone = 46.4; % L
vmprim = 0.12053; % Volumen especifico de mineral al fin de
fase mineraliz. primaria
vm0 = 0.38; % Volumen especifico de mineral en hueso
inicialmente
Tprim = 5; % [d] dias que dura la fase de mineralizacion
primaria
prim = Tprim*24; % [h] cambio del tiempo de mineralizacion primaria
en horas
h = 24; % Paso de integracion usado para condiciones
iniciales
C = prim/h; % no. compartimentos pila con paso de
integracion h

%% Estimacion inicial de los parametros de las funciones hiperbolicas.

% ro2_1 = 0.25; % deleted
alpha2_1 = 0.909359;
delta2_1 = 0.75;
gamma2_1 = 4.0;
alpha1_4 = 0.9;
delta1_4 = 11.88;
gamma1_4 = 1;
ro6_2 = 0.003;
alpha6_2 = 0.037;
delta6_2 = 90;
gamma6_2 = 1;
alpha6_4 = 2;
delta6_4 = 90;
gamma6_4 = 1;
alpha4_u = 6.81124;
delta4_u = 1.57322;
gamma4_u = 1;
alpha7_4_u = 1.06147;
delta7_4_u = 0.2366;
gamma7_4_u = 1;
ro4_10_7 = 96.25;
alpha4_10_7 = 6249.09;
delta4_10_7 = 1.818;
gamma4_10_7 = 11.7387;
% alpha7_9 = 1.904;
delta7_9 = 1.54865;
gamma7_9 = 0.111241;
% ro5_9 = 1.02;
ro5_9 = -0.029800553;
alpha5_9 = 1.52493;
delta5_9 = 1.3021;
gamma5_9 = 8.25229;
ro6_11 = 0.9;
alpha6_11 = 4.1029;

```

```

delta6_11    = 68.38;
gamma6_11    = 12.5033;
alpha18_12_4 = 0.543488;
delta18_12_4 = 5.423E-03;
gamma18_12_4 = 1.6971;
ro20_16      = 0.883824*piC0;
alpha20_16   = 4.176137375;
delta20_16   = 3.622;
gamma20_16   = 1.80968;%1;
ro20_17      = 0.000244818*piC0;
alpha20_17   = 0.2516919;
delta20_17   = 0.000000001977;
gamma20_17   = 0.122313;
ro20_17D     = 0.764028*piC0;
alpha20_17D  = 3.11842*piC0;
delta20_17D  = 0.1077;
gamma20_17D  = 2.92375;
alpha28_17D  = 0.638114*phi28_k17D*k17D;
delta28_17D  = 29.67;
gamma28_17D  = 3.81644; %3.67798;
ro24_18S     = 0.388267;
alpha24_18S  = 3.544937;
delta24_18S  = 0.0002634;
gamma24_18S  = 8.53065;
ro20_18D     = 0.878215*piC0;
alpha20_18D  = 2.174957727;
delta20_18D  = 14.90;
gamma20_18D  = 1.0168;
ro22_18D     = 0.469779;
alpha22_18D  = 3.80338;
delta22_18D  = 1.3E-05;
gamma22_18D  = 3.09023;
ro7_26D      = 0.125;
alpha7_26D   = 5.125;
delta7_26D   = 30.0408;
gamma7_26D   = 1;
ro7_27S      = 0.5;
alpha7_27S   = 3.89745;
delta7_27S   = 22.3104;
gamma7_27S   = 1;

alpha13_13_12 = 5.1774;
ro13_13_12    = 0;
gamma13_13_12 = 0.8999998;

```

B.4 Parámetros dependientes 2

```
%% Parametros no hiperbolicos
```

```

A13bsat0= (A0(13)*0.000274*vmprim)/vm0; % 0.08 por estimar
representacion 8% de osteoide en hueso
k13b      = (2*A13bsat0)/(A0(12)*h*C); % 1/h 0.00022
k13_12    = ((A13bsat0/C*h)+k12_13*A0(12))/A0(13); % 1/h
k15_14    = 0.464*k13_12;
k14_15    = 0.464*k13_12*A0(15)/A0(14);
k21S      = (k21D*A0(21) + k21_24*A0(21)*A0(22) - k24_21*A0(24)) /
(A0(20))^gamma20_21;
k26S      = 0.693*A0(26); % 1/h
k27S      = k27D*A0(27);
k32S      = k32D*A0(32);

```

```
%% Parametros de las funciones hyperbolicas ajustados
```

```

%   alpha5_9      =   AlphaHx( A0(5)/V_vasc, 1, delta5_9, gamma5_9 );
alpha7_9      =   AlphaHx( A0(7)/V_vasc, 1, delta7_9, gamma7_9 );
alpha4_u      =   AlphaHx( A0(4)/V_vasc, 4.07992, delta4_u, gamma4_u );
%   delta1_4      =   DeltaHx( 1.58471, 0.17533, alpha1_4, gamma1_4 );
delta1_4      =   DeltaHx( A0(1), 0.105929, alpha1_4, gamma1_4 );
delta7_4_u    =   DeltaHx( A0(7)/V_vasc, 1, alpha7_4_u, gamma7_4_u );
delta6_11     =   DeltaHx_minus( A0(6)/V_vasc, 1, alpha6_11, ro6_11,
gamma6_11 );
delta18_12_4  =   DeltaHx( A0(18), k4_12/A0(12), alpha18_12_4, gamma18_12_4
);
delta4_10_7   =   DeltaHx_minus( A0(4)/V_vasc, 385, alpha4_10_7, ro4_10_7,
gamma4_10_7 );
delta20_16    =   DeltaHx_plus( A0(20), piC0, alpha20_16, ro20_16,
gamma20_16 );
delta20_17    =   DeltaHx_plus( A0(20), piC0, alpha20_17, ro20_17,
gamma20_17 );
delta20_17D   =   DeltaHx_minus( A0(20), piC0, alpha20_17D, ro20_17D,
gamma20_17D );
delta28_17D   =   DeltaHx( A0(26), 0.01*k17D, alpha28_17D, gamma28_17D );
delta24_18S   =   DeltaHx_plus( A0(24), 1, alpha24_18S, ro24_18S,
gamma24_18S );
delta20_18D   =   DeltaHx_plus( A0(20), piC0, alpha20_18D, ro20_18D,
gamma20_18D );
delta22_18D   =   DeltaHx_minus( k21_24/k24_21*A0(22), 1, alpha22_18D,
ro22_18D, gamma22_18D );
delta7_22     =   DeltaHx( A0(7)/V_vasc, 1, alpha7_22, 1 );
delta7_26D    =   DeltaHx_plus( A0(7)/V_vasc, k28D, alpha7_26D, ro7_26D,
gamma7_26D );
delta7_27S    =   DeltaHx_plus( A0(7)/V_vasc, 1, alpha7_27S, ro7_27S,
gamma7_27S );
delta13_13_12 = DeltaHx_minus(A0(13), 1, alpha13_13_12, ro13_13_12,
gamma13_13_12);
    
```

B.5 Función Dinámica 2

```
function dAdt = DinamicaModelo2 ( t,A,A0,esp,v13b,A13bsat )
```

```

    ParametrosIndependientes2
    ParametrosDependientes2
    
```

```

t0_D1      =   esp(1);
c_D1       =   esp(2);
t0_RANKL   =   esp(3);
c_RANKL    =   esp(4);
    
```

```

if c_D1 == 0
    D1b =   D1;
else
    D1b =   D1.*D1_t( t,t0_D1,c_D1 );
end

if c_RANKL == 0
    % RANKL_administrado =   0;
    RANKL_osteoporosis=0;
else
    % RANKL_administrado =   RANKL_adm(t,t0_RANKL,c_RANKL*A0(22));
    RANKL_osteoporosis = A0(22)*c_RANKL .* RANKL_ost(t,t0_RANKL);
    A(22) = A0(22)+RANKL_osteoporosis;
end
%Teri_administrado =   A(33)+Teri_adm(
t,t0_dTeri,c_dTeri,n_dTeri,ts_dTeri );
    
```

% EcuacionesDiferenciales

```

A(17) = A(29)+A(30);
if A(28)>105
    RUNX2 = A(28)-90.0;
else
    RUNX2 = 10.0;
end

H2_1 = Hx ( A(2), alpha2_1, delta2_1, gamma2_1 );
% efecto de absorcion del intestino.
H1_4 = Hx ( A(1), alpha1_4, delta1_4, gamma1_4 );
% efecto de las cineticas de transporte del intestino al ECC.
H6_2_plus = Hx_plus ( A(6)/V_vasc, ro6_2, alpha6_2, delta6_2,
gamma6_2 ); % efecto activador del calcitriol sobre los
transportadores inactivos.
H6_2_minus = Hx_minus ( A(6)/V_vasc, ro6_2, alpha6_2, delta6_2,
gamma6_2 ); % efecto inhibidor del calcitriol sobre los
transportadores activos.
H18_12_4 = Hx ( A(18), alpha18_12_4, delta18_12_4, gamma18_12_4
);
H6_4 = Hx ( A(6)/V_vasc, alpha6_4, delta6_4, gamma6_4 );
H4_u = Hx ( A(4)/V_vasc, alpha4_u, delta4_u, gamma4_u );
H7_4_u = Hx ( A(7)/V_vasc, alpha7_4_u, delta7_4_u, gamma7_4_u
);
H4_10_7_minus = Hx_minus ( A(4)/V_vasc, ro4_10_7, alpha4_10_7,
delta4_10_7, gamma4_10_7 ); % efecto inhibidor que ejerce el Ca en el ECC
sobre la PTH expulsada desde la glandula paratiroidea hacia el ECC.
H7_9 = Hx ( A(7)/V_vasc, alpha7_9, delta7_9, gamma7_9 );
% efecto que ejerce la PTH del ECC sobre la produccion de enzima hidroxilasa
en el rinhon.
if A(5) >= A0(5)
% En caso de hipofosfatemia,
H5_9_minus = Hx_minus ( A(5)/V_vasc, ro5_9, alpha5_9, delta5_9,
gamma5_9 ); % la falta de fosfatos en el ECC produce un efecto
inhibidor en la produccion de hidroxilasa.
else
H5_9_minus = 1;
end
H6_11_minus = Hx_minus ( A(6)/V_vasc, ro6_11, alpha6_11, delta6_11,
gamma6_11 ); % efecto inhibidor que ejerce el calcitriol circulante
sobre la capacidad max de PTH en la PT-Gland.

% Si existe hiperfosfatemia, el calcitriol decae y la capacidad max de la PT-
Gland se multiplica.
H20_16_plus = Hx_plus ( A(20), ro20_16, alpha20_16, delta20_16,
gamma20_16 );
H20_17_plus = Hx_plus ( A(20), ro20_17, alpha20_17, delta20_17,
gamma20_17 );
H20_17D_minus = Hx_minus ( A(20), ro20_17D, alpha20_17D, delta20_17D,
gamma20_17D );
% H28_17D = Hx ( A(28,1), alpha28_17D, delta28_17D, gamma28_17D
);
H28_17D = Hx ( RUNX2, alpha28_17D, delta28_17D, gamma28_17D );
H24_18S_plus = Hx_plus ( A(24), ro24_18S, alpha24_18S, delta24_18S,
gamma24_18S );
H20_18D_plus = Hx_plus ( A(20), ro20_18D, alpha20_18D, delta20_18D,
gamma20_18D );
H22_18D_minus = Hx_minus ( A(24)/10, ro22_18D, alpha22_18D,
delta22_18D, gamma22_18D );
% H22_18D_minus = Hx_minus ( k21_24/k24_21*A0(22), ro22_18D,

```



```

alpha22_18D, delta22_18D, gamma22_18D );
H7_26D_plus      = Hx_plus ( A(7)/V_vasc, ro7_26D, alpha7_26D,
delta7_26D, gamma7_26D );
H7_27S_plus      = Hx_plus ( A(7)/V_vasc, ro7_27S, alpha7_27S,
delta7_27S, gamma7_27S );

H13_13_12_minus = Hx_minus ( A(13), ro13_13_12, alpha13_13_12,
delta13_13_12, gamma13_13_12 );

T6_4_minus      = 1 - Tx( A(6)/V_vasc, A(4)/V_vasc, 2.35, bT6_4,
deltaT6_4, gamma4_10); % efecto inhibidor que ejerce el Ca y el
calcitriol circulante sobre la produccion de PTH en la PT-Gland.
T6_4_plus      = 1 + Tx( A(6)/V_vasc, A(4)/V_vasc, 2.35, bT6_4,
deltaT6_4, gamma4_10); % efecto activador que ejerce el Ca y el
calcitriol sobre la degradacion de PTH en la PT-Gland.

k17Dp      = phi28_k17D*k17D/piC0*H20_17D_minus - H28_17D;
% constante de velocidad de degradacion (apoptosis) de los OB
k17aD      = (k17D*A0(17) + k17Dp*phik17D*A0(29) - k17Dp*phik17D*A0(17)) /
A0(29);
k22S      = k22D*A0(22)*(A(17)/A0(17))^gamma17_22 *
(alpha7_22*(A(7)/V_vasc))/(delta7_22*(A(17)/A0(17))^gamma17_22+A(7)/V_vasc);
k23S      =
k23D*A0(23)*(A(16)/A0(16))*(A(7)/V_vasc+delta7_23*A(16)/A0(16))/(2*A(7)/V_vas
c);

J1_4      = H1_4*(A(2)/0.5)*A(1)/(A(1)+delta2_1)+k1_4*A(1);
% flujo de Ca del intestino al ECC (activo saturable y paracelular pasivo no-
saturable)
J12_4      = k4_12*(A(12)/A0(12));
J4_12      = k4_12*(A(4)/A0(4));
J4_u      = (2-H6_4)*(0.6*0.5*GFR*A(4)/V_vasc - H4_u*H7_4_u);
% 0.6 Fraccion libre de calcio. 50% del calcio filtrado se reabsorbe
independientemente del PTH
if J4_u < 0
% H(4-u)-delta Ca reabsorbido dependiente del PTH
J4_u = 0;
end
J14_5      = 0.464*J12_4; % 0.464 proporcion entre P / Ca en la
hydroxyapatite
J5_14      = 0.464*J4_12; % Flujo equimolar al del calcio
J5_u      = 0.88*GFR*(A(5)/V_vasc-phi5_u);
if J5_u<0
J5_u = 0;
end
J3_5      = k3_5*A(3);
J5_8      = k5_8*A(5)/V_vasc;
J8_5      = k8_5*A(8);

Ca_oral_absorbido      = D1b.*H2_1;
% biodisponibilidad del Ca administrado influenciado por el calcitriol.
Ca_al_plasma      = J1_4;
Ca_intestinal_in      = H6_2_plus*(1-A(2));
Ca_intestinal_out      = H6_2_minus*A(2);
PO4_oral_absorbido      = D3*F3;
PO4_al_plasma      = J3_5;
Ca_de_huesos_a_ECC      = J12_4;
Ca_de_ECC_a_huesos      = J4_12;
Ca_desde_intestinos      = J1_4;
Ca_filtrado      = J4_u;
PO4_de_huesos_a_ECC      = J14_5;
PO4_de_ECC_a_huesos      = J5_14;
PO4_desde_intestinos      = J3_5;
    
```

```

    PO4_filtrado = J5_u;
% Flujo de calcio expulsado del organismo
    PO4_de_Ecc_a_celulas = J5_8;
    PO4_desde_celulas_a_ECC = J8_5;
    Calcitriol_producido = A(9);
% proporcional a la cantidad de 1-alpha-OH
    Calcitriol_degradado = k6D*A(6);
% proceso de degradacion de primer orden
    PTH_segregado = H4_10_7_minus*(A(10)/0.5)*A(11);
% PTH segregado en el ECC de forma continua dependiente del estado de la PT-
Gland.
    PTH_degradado = k7D*A(7);
% proceso de degradacion de primer orden
    Hydroxylase_producido = k9S*H7_9*H5_9_minus;
    Hydroxylase_degradado = k9D*A(9);
% proceso de degradacion de primer orden
    PTH_disponible_en_glandula = (1-A(10))*alpha10*(0.85*T6_4_minus+0.15);
    PTH_degradado_en_glandula = A(10)*alpha10*(0.85*T6_4_plus+0.15);
    Aumento_capacidad_max_PTH = k11*H6_11_minus;
% incremento de la capacidad de secrecion de PTH para una PT-Gland con
hiperplasia debido a hiperfosfatemia.
    Disminucion_capacidad_max_PTH = k11*A(11);
% termino para la recuperacion del tamaño de la PT-Gland y de su tasa de
produccion de PTH si la hiperfosfatemia cesa.
    Ca_desde_no_inmediato = k13_12*A(13)*(A(18)/A0(18));
    Ca_hacia_no_inmediato = k12_13*A(12)*H13_13_12_minus;
    Ca_inmediato_a_osteoides = A(12)*(1-(A(35)/A13bsat)).*v13b;
% Ca que entra en cada compartimento de la pila
    Ca_inmediato_a_osteoides = sum(Ca_inmediato_a_osteoides);
% Ca que entra en la pila
    PO4_desde_no_inmediato = k14_15*A(14);
    PO4_hacia_no_inmediato = k15_14*A(15);
    Preosteoblastos_producidos = k17D*A0(17)/piC0*H20_16_plus;
    Preosteoblastos_degradados =
k17D*A0(17)*piC0/(A0(16)*H20_17_plus)*A(16);
    OBfast_fraction =
k17D*A0(17)*piC0*A(16)/(A0(16)*H20_17_plus)*phi17a*(k17aD/k17Dp);
    OBfast_degradation = k17aD*A(29);
    OBslow_fraction =
k17D*A0(17)*piC0*A(16)/(A0(16)*H20_17_plus)*(1-phi17a)*phik17D;
    OBslow_degradation = k17Dp*phik17D*A(30);
    Osteoclastos_producidos = k18D*A0(18)*piC0*H24_18S_plus;
    Osteoclastos_degradados = k18D*H20_18D_plus*H22_18D_minus*A(18);
    TGFB_producido = k19_20*A0(19)*(A(17)/A0(17))^gamma17_19S;
    TGFB_activado =
k19_20*A(19)*(A(19)/A0(19))^gamma19_20*(A(18)/A0(18))^gamma18_19_20;
    TGFB_degradado = 1000*k19_20*A(20);
    RANK_producido = k21S*A(20)^gamma20_21;
    RANK_degradado = k21D*A(21);
    RANKL_producido = k22S;
    RANKL_degradado = k22D*A(22);
% RANKL administrado = c_RANKL*escalon(t-t0_RANKL) +
RANKL_adm(t)*A(35);
% RANKL administrado = 6000*RANKL_adm(t);
    OPG_producido = k23S;
    OPG_degradado = k23D*A(23);
    RANK_RANKL_asociado = k21_24*A(21)*A(22);
    RANK_RANKL_disociado = k24_21*A(24);
    OPG_RANKL_asociado = k21_24*A(23)*A(22);
    OPG_RANKL_disociado = k24_21*A(25);
    RunX2_producido = k26S;
    RunX2_degradado = H7_26D_plus*A(26);
    CREB_producido = k27S*H7_27S_plus;
    CREB_degradado = k27D*A(27);

```

```

Bcl2_producido      = k28D*A(26)*A(27);
Bcl2_degradado      = k28D*A(28);
Hap_aumento        = k31D*(A(17)/A0(17));
Hap_disminucion     = k31D*A(31);
BMD_aumento        = k32S*(A(17)/A0(17))^gamma17_32;
BMD_disminucion     = k32D*(A(18)/A0(18))^gamma18_32*A(32);

Teri_hacia_ECC      = 62.2/94.4*A(33); % first order rate from
tpar subq dosing into plasma
Teri_degradado      = 10.4*A(34);
Teri_desde_SC       = Teri_hacia_ECC;

dAdt=zeros(length(A),1);
% intestinos
dAdt(1,1)          = Ca_oral_absorbido - Ca_al_plasma;
dAdt(2,1)          = Ca_intestinal_in - Ca_intestinal_out;
dAdt(3,1)          = PO4_oral_absorbido - PO4_al_plasma;
% liquido extracelular
dAdt(4,1)          = Ca_de_huesos_a_ECC - Ca_de_ECC_a_huesos +
Ca_desde_intestinos - Ca_filtrado;
dAdt(5,1)          = PO4_de_huesos_a_ECC - PO4_de_ECC_a_huesos +
PO4_desde_intestinos - PO4_filtrado + PO4_desde_celulas_a_ECC -
PO4_de_Ecc_a_celulas;
dAdt(6,1)          = Calcitriol_producido - Calcitriol_degradado;
dAdt(7,1)          = PTH_segregado - PTH_degradado + Teri_desde_SC;
% liquido intracelular
dAdt(8,1)          = PO4_de_Ecc_a_celulas - PO4_desde_celulas_a_ECC;
% rinhones
dAdt(9,1)          = Hydroxylase_producido - Hydroxylase_degradado;
% glandula paratiroidea
dAdt(10,1)         = PTH_disponible_en_glandula -
PTH_degradado_en_glandula;
dAdt(11,1)         = Aumento_capacidad_max_PTH -
Disminucion_capacidad_max_PTH;
% hueso
dAdt(12,1)         = Ca_de_ECC_a_huesos - Ca_de_huesos_a_ECC +
Ca_desde_no_inmediato - Ca_hacia_no_inmediato - Ca_inmediato_a_osteoides;
dAdt(13,1)         = Ca_hacia_no_inmediato - Ca_desde_no_inmediato;
dAdt(35,1)         = Ca_inmediato_a_osteoides;
% dAdt(14,1)         = PO4_de_ECC_a_huesos - PO4_de_huesos_a_ECC +
PO4_desde_no_inmediato - PO4_hacia_no_inmediato;
% dAdt(15,1)         = PO4_hacia_no_inmediato - PO4_desde_no_inmediato;
dAdt(16,1)         = Preosteoblastos_producidos -
Preosteoblastos_degradados;
dAdt(29,1)         = OBfast_fraction - OBfast_degradation;
dAdt(30,1)         = OBslow_fraction - OBslow_degradation;
% dAdt(17,1)         = dAdt(29,1) + dAdt(30,1);
dAdt(18,1)         = Osteoclastos_producidos - Osteoclastos_degradados;
dAdt(19,1)         = TGFB_producido - TGFB_activado;
dAdt(20,1)         = TGFB_activado - TGFB_degradado;
dAdt(21,1)         = RANK_producido - RANK_degradado -
RANK_RANKL_asociado + RANK_RANKL_disociado;
if c_RANKL == 0 % Para introducir RANKL en caso de no
osteoporosis, porque si hay osteoporosis sigue la ecuacion del principio
dAdt(22,1)         = RANKL_producido - RANKL_degradado -
RANK_RANKL_asociado + RANK_RANKL_disociado - OPG_RANKL_asociado +
OPG_RANKL_disociado ;
end
dAdt(23,1)         = OPG_producido - OPG_degradado - OPG_RANKL_asociado
+ OPG_RANKL_disociado;
dAdt(24,1)         = RANK_RANKL_asociado - RANK_RANKL_disociado;
dAdt(25,1)         = OPG_RANKL_asociado - OPG_RANKL_disociado;
% componentes intracelulares del osteoblasto
dAdt(26,1)         = RunX2_producido - RunX2_degradado;
    
```

```

        dAdt(27,1) = CREB_producido - CREB_degradado;
        dAdt(28,1) = Bcl2_producido - Bcl2_degradado;
    % Hidroxiapatita
        dAdt(31,1) = Hap_aumento - Hap_disminucion;
    % BMD de la espina lumbar
        dAdt(32,1) = BMD_aumento - BMD_disminucion;
    % dosis PTH 1-34 administrada a traves de Teriparatide
        dAdt(33,1) = - Teri_hacia_ECC; % Compartimento
subcutaneo
        dAdt(34,1) = Teri_desde_SC - Teri_degradado; % Compartimento
en ECC (pmol)
% A33 Teriparatida subcutanea
% A34 Teriparatida en ECC (pmol)
end

```

B.6 Función hiperbólica H

```

function [ Hx ] = Hx( x, alpha, delta, gamma )
%Hx Parametrized classical sigmoidal Emax.
% H represents the hyperbolic term.
% x indicates the stimulus variable.
% gamma is a sigmoidicity term influencing the steepness of response.
% alpha is the maximum anticipated response.
% ro is the minimum anticipated response.
% delta is the value o x that produces the half-maximal response.

```

```

Hx = alpha.*x.^gamma./(delta.^gamma+x.^gamma);

```

```

end

```

B.7 Función hiperbólica H+

```

function [ Hx_plus ] = Hx_plus( x, ro, alpha, delta, gamma )
%Hx_plus
% H represents the hyperbolic term, where the plus indicates a increase
% from steady-state.
% x indicates the stimulus variable.
% gamma is a sigmoidicity term influencing the steepness of response
% alpha is the maximum anticipated response
% ro is the minimum anticipated response
% delta is the value o x that produces the half-maximal response

```

```

Hx_plus = ro + (alpha-ro).*x.^gamma./(delta.^gamma+x.^gamma);

```

```

end

```

B.8 Función hiperbólica H⁻

```

function [ Hx_minus ] = Hx_minus( x, ro, alpha, delta, gamma )
%Hx_minus
% H represents the hyperbolic term, where the minus indicates a decrease
% from steady-state.
% x indicates the stimulus variable.
% gamma is a sigmoidicity term influencing the steepness of response
% alpha is the maximum anticipated response
% ro is the minimum anticipated response
% delta is the value o x that produces the half-maximal response

```

```
Hx_minus = alpha - (alpha-ro).*x.^gamma./(delta.^gamma+x.^gamma);

end
```

B.9 Función α_x

```
function [ alpha ] = AlphaHx( x, H, delta, gamma )
%ALPHA Despeja el parametro alpha de la funcion sigmoide Hx
% Detailed explanation goes here

    alpha = H*(1+(delta/x)^gamma);

end
```

B.10 Función δ_x

```
function [ delta ] = DeltaHx( x, H, alpha, gamma )
%DELTA Despeja el parametro delta de la funcion sigmoide Hx
% Cada variable corresponde a su homonima en el modelo Peterson-Riggs

    delta = x*(alpha/H - 1)^(1/gamma);

end
```

B.11 Función δ_x^-

```
function [ delta ] = DeltaHx_minus( x, H, alpha, ro, gamma )
%DELTA Despeja el parametro delta de la funcion sigmoide Hx-
% Cada variable corresponde a su homonima en el modelo Peterson-Riggs

    delta = x*((alpha-ro)/(alpha-H) - 1)^(1/gamma);

end
```

B.12 Función δ_x^+

```
function [ delta ] = DeltaHx_plus( x, H, alpha, ro, gamma )
%DELTA Despeja el parametro delta de la funcion sigmoide Hx+
% Cada variable corresponde a su homonima en el modelo Peterson-Riggs

    delta = x*((alpha-ro)/(H-ro) - 1)^(1/gamma);

end
```

B.13 CalculaTiempos

```
function [ td ] = CalculaTiempos( n,t0,ts )
% Funcion que calcula los dias en los que se administra cada dosis
% de un tratamiento. Devuelve vector con las horas de administracion dosis.
%
% Se toma el primer dia y se le va sumando el numero de la dosis
% correspondiente multiplicado por los dias que han de pasar entre dosis
%
% Variables:
```



```
% n      numero de dosis
% t0 [h] primer dua en que se aplica la dosis
% ts [h] separacion entre las dosis

td = [];
for i = 1:n
    td = [td; t0+ts*(i-1)];
end
end
```

B.14 Función D1(t)

```
function [ D1 ] = D1_t( t,t0,c )
%D1_t Escalon de amplitud c en punto t0
% Crea una funcion escalon en el punto t0 con amplitud c y valor inicial
% de la funcion 1 (es decir y=1 inicialmente)
%
% Entradas
% t: vector de tiempo (puntos que se quieren obtener)
% t0: instante o pto en el que se produce el escalon
% c: amplitud del escalon
%
% Salida
% D1: valor de la funcion en cada punto

D1 = 1+c*escalon(t-t0);

end
```

B.15 Función escalón

```
function [ Y ] = escalon ( X )
%ESCALON crea una funcion escalon (casi igual que heaviside)
% Variable de salida toma valor 0 mientras la entrada sea inferior a 0 y
% toma valor 1 en otro caso

Y = zeros(size(X));
Y(X >= 0) = 1;

end
```

B.16 Función osteoporosis

```
function [ RANKL ] = RANKL_ost( t,t0 )
%RANKLOST Funcion que calcula la cantidad de RANKL con osteoporosis
% Detailed explanation goes here
RANKL = 65^2./((65^2+((t-t0)/240).^2).* escalon(t-t0);
end
```

B.17 Dibuja gráficas

```
%Graficas

tiempo0 = '[meses]';
tiempo = t(1:end-1)./24/30; % transforma las horas en dias o meses
t=(t(1:end-1)./24/30)';
```

```

% A0
for i=1:length(CondIni)
    for j = 1: length(t)
        A1(j,i)=CondIni(i); % Por columnas repetimos el valor inicial de cada
variable para
    end % representar la linea de base (baseline)
end

% A es modelo 1, A2 es modelo 2 y A1 es condiciones iniciales

% A1
figure(1);
p = plot(t,A(:,1),'k',tiempo,A2(:,1),'--r',tiempo,A1(:,1),'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Ca biodisponible en intestino', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Ca [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales','Location','East')

% A2
figure(2);
p = plot(t,A(:,2),'k',tiempo,A2(:,2),'--r',tiempo,A1(:,2),'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Transportadores de Ca', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de transportadores', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales')

% A3
figure(3);
p = plot(t,A(:,3),'k',tiempo,A2(:,3),'--r',tiempo,A1(:,3),'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('PO_{4} biodisponible en intestino', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('PO_{4} [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales','Location','East')

% A4
figure(4);
p = plot(t,A(:,4)/V_vasc,'k',tiempo,A2(:,4)/V_vasc,'--
r',tiempo,A1(:,4)/V_vasc,'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Ca en liquido extracelular', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Ca [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales','Location','East')

% A5
figure(5);
p = plot(t,A(:,5)/V_vasc,'k',tiempo,A2(:,5)/V_vasc,'--
r',tiempo,A1(:,5)/V_vasc,'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor

```

```

title('PO_{4} en liquido extracelular', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('PO_{4} [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A6
figure(6);
p = plot(t, A(:,6)/V_vasc, 'k', tiempo, A2(:,6)/V_vasc, '--r', tiempo, A1(:,6)/V_vasc, 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Calcitriol en liquido extracelular', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de calcitriol [pmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales')

% A7
figure(7);
p = plot(t, A(:,7)/V_vasc, 'k', tiempo, A2(:,7)/V_vasc, '--r', tiempo, A1(:,7)/V_vasc, 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('PTH en liquido extracelular', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de PTH [pmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales')

% A8
figure(8);
p = plot(t, A(:,8), 'k', tiempo, A2(:,8), '--r', tiempo, A1(:,8), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('PO_{4} intracelular', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('PO_{4} [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A9
figure(9);
p = plot(t, A(:,9), 'k', tiempo, A2(:,9), '--r', tiempo, A1(:,9), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('1-\alpha-hydroxylase renal', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('1-\alpha-hydroxylase [mmol/h]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales')

% A10
figure(10);
p = plot(t, A(:,10), 'k', tiempo, A2(:,10), '--r', tiempo, A1(:,10), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('PTH disponible en glandula PT', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('PTH [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A11

```

```

figure(11);
p = plot(t,A(:,11),'k',tiempo,A2(:,11),'--r',tiempo,A1(:,11),'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Capacidad maxima glandula PT', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Capacidad maxima PT [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond.
iniciales','Location','NorthWest')

% A12
figure(12);
p = plot(t,A(:,12),'k',tiempo,A2(:,12),'--r',tiempo,A1(:,12),'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Ca oseo inmediatamente intercambiable', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Ca [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales','Location','East')

% A13
figure(13);
p = plot(t,A(:,13),'k',tiempo,A2(:,13),'--r',tiempo,A1(:,13),'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Ca oseo no inmediatamente intercambiable', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Ca [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales')

% A14
figure(14);
p = plot(t,A(:,14),'k',tiempo,A2(:,14),'--r',tiempo,A1(:,14),'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('PO_{4} oseo inmediatamente intercambiable', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('PO_{4} [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales','Location','East')

% A15
figure(15);
p = plot(t,A(:,15),'k',tiempo,A2(:,15),'--r',tiempo,A1(:,15),'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('PO_{4} no-IC', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('PO_{4} [mmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales','Location','East')

% A16
figure(16);
p = plot(t,((A(:,16)-A0(16))/A0(16))*100,'k',tiempo,((A2(:,16)-
A0(16))/A0(16))*100,'--r',t,A1(:,16)*0,'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
% plot(t,A(:,16),'k-',t,A2(:,16),'r','LineWidth',2);

```

```

title('Poblacion de OBp', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Niveles de OBp en %', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A17
figure(17);
A(:,17)=A(:,29)+A(:,30);
A2(:,17)=A2(:,29)+A2(:,30);
p = plot(t, ((A(:,17)-A0(17))/A0(17))*100, 'k', tiempo, ((A2(:,17)-
A0(17))/A0(17))*100, '--r', t, A1(:,17)*0, 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
% plot(t,A(:,17), 'k-', t, A2(:,17), 'r', 'LineWidth', 2);
title('Poblacion de OBa', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Niveles de OBa en %', 'FontSize', 12);
% plot(tiempo, (A1(:,17)-A0(17))/A0(17), 'b')
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A18
figure(18);
p = plot(t, ((A(:,18)-A0(18))/A0(18))*100, 'k', tiempo, ((A2(:,18)-
A0(18))/A0(18))*100, '--r', t, A1(:,18)*0, 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
% plot(t,A(:,18), 'k-', t, A2(:,18), 'r', 'LineWidth', 2);
title('Poblacion de OCa', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Niveles de OCa en %', 'FontSize', 12);
legend('Metodo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A19
figure(19);
p = plot(t, A(:,19), 'k', tiempo, A2(:,19), '--r', tiempo, A1(:,19), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Concentracion de TGF-\beta latente', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('TGF-\beta latente [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales')

% A20
figure(20);
p = plot(t, A(:,20), 'k', tiempo, A2(:,20), '--r', tiempo, A1(:,20), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Concentracion de TGF-\beta activo', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('TGF-\beta activo [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A21
figure(21);
p = plot(t, A(:,21), 'k', tiempo, A2(:,21), '--r', tiempo, A1(:,21), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor

```

```

title('Concentracion de RANK', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de RANK [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A22
figure(22);
p = plot(t, A(:,22), 'k', tiempo, A2(:,22), '--r', tiempo, A1(:,22), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Concentracion de RANKL', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de RANKL [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A23
figure(23);
p = plot(t, A(:,23), 'k', tiempo, A2(:,23), '--r', tiempo, A1(:,23), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Concentracion de OPG', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de OPG [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales')

% A24
figure(24);
p = plot(t, A(:,24), 'k', tiempo, A2(:,24), '--r', tiempo, A1(:,24), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Concentracion de compuesto RANK-RANKL', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de RANK-RANKL [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A25
figure(25);
p = plot(t, A(:,25), 'k', tiempo, A2(:,25), '--r', tiempo, A1(:,25), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Concenracion de compuesto OPG-RANKL', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de OPG-RANKL [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A26
figure(26);
p = plot(t, A(:,26), 'k', tiempo, A2(:,26), '--r', tiempo, A1(:,26), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Concentracion de Runx2', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de Runx2 [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond.
iniciales', 'Location', 'NorthWest')

% A27
figure(27);

```



```

p = plot(t,A(:,27),'k',tiempo,A2(:,27),'--r',tiempo,A1(:,27),'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Concentracion de CREB', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de CREB [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales')

% A28
figure(28);
p = plot(t,A(:,28),'k',tiempo,A2(:,28),'--r',tiempo,A1(:,28),'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Concentracion de Bcl-2', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de Bcl-2 [adimensional]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales')

% A29
figure(29);
p = plot(t,(A(:,29)-CondIni(29))/CondIni(29)*100,'k',tiempo,(A2(:,29)-
CondIni(29))/CondIni(29)*100,'--r',t,A1(:,29)*0,'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Concentracion de OB de eliminacion rapida', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de OB rapidos en %', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales','Location','East')

% A30
figure(30);
p = plot(t,(A(:,30)-CondIni(30))/CondIni(30)*100,'k',tiempo,(A2(:,30)-
CondIni(30))/CondIni(30)*100,'--r',t,A1(:,30)*0,'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Concentracion de OB de eliminacion lenta', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de OB lentos en %', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales','Location','East')

% A31
figure(31);
p = plot(t,(A(:,31)-CondIni(31))/CondIni(31)*100,'k',tiempo,(A2(:,31)-
CondIni(31))/CondIni(31)*100,'--r',t,A1(:,31)*0,'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de la Hidroxiapatita (g)', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ',tiempo0],'FontSize', 12);
ylabel('Hap en %', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original','Modelo nuevo','Cond. iniciales','Location','East')

% A32
figure(32);
p = plot(t,(A(:,32)-CondIni(32))/CondIni(32)*100,'k',tiempo,(A2(:,32)-
CondIni(32))/CondIni(32)*100,'--r',t,A1(:,32)*0,'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor

```

```

% title('Tiempo evolution of BMD', 'FontSize', 12);
title('Evolucion de la BMD (g/cm^2)');
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('BMD en %', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A33
figure(33);
p = plot(t, A(:, 33), 'k', tiempo, A2(:, 33), '--r', t, A1(:, 33), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de Teriparatida subcutanea', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de PTH 1-34 [pmol]', 'FontSize', 12);
legend('PTH 1-34 [pmol]')
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A34
figure(34);
p = plot(t, A(:, 34), 'k', tiempo, A2(:, 34), '--r', t, A1(:, 34), 'b');
p(1).LineWidth = 2;
p(2).LineWidth = 2;
grid on; grid minor
title('Evolucion de Teriparatida vascular', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Nivel de PTH 1-34 [pmol]', 'FontSize', 12);
legend('Modelo original', 'Modelo nuevo', 'Cond. iniciales', 'Location', 'East')

% A35
figure(35);
plot(tiempo, ((A2(:, 35) - A2(1, 35)) / A2(1, 35)) * 100, '--r', 'LineWidth', 2)
grid on; grid minor
title('Calcio presente en osteoide', 'FontSize', 12);
xlabel(['Tiempo ', tiempo0], 'FontSize', 12);
ylabel('Variacion de Ca [%]', 'FontSize', 12);

```

B.18 Guarda gráficas

```

% % Guardar figuras actuales
for f=1:35

    figure(f)

    set(gcf, 'Units', 'points'); % Posicion y Tamanho de la caja
    pos = get(gcf, 'Position'); % Fijar tamanho
    pos(3) = 420;
    pos(4) = 315;
    set(gcf, 'Position', pos)

    set(gca, 'Units', 'points'); % Posicion y Tamanho de los elementos
    pos = get(gca, 'Position'); % Fijar tamanho
    pos(3) = 325.5;
    pos(4) = 256.725;
    set(gca, 'Position', pos)

    set(gca, ...
        'Units', 'normalized', ...
        'FontUnits', 'points', ...
        'FontWeight', 'normal', ...
        'FontSize', 11, ...

```

```
        'FontName','Times New Roman')
set(gcf,'PaperPositionMode','auto')
filename = sprintf('Figura%02d.jpeg', f);
print( figure(f), '-djpeg', filename );
end
```

